FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

N° 722

THÈSE

pour le DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

PODESTA MARIELLE

née le 3 Juin 1936 à Clermont-Ferrand

présentée et soutenue publiquement le Juin 1960

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU (DIETHYL-AMMONIO-ETHOXY-CARBONYL) 3 PYRIDINE

Président: Léon BINET, *Professeur*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule
1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN..... Léon BINET,
Membre de l'Institut

ASSESSEUR..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof[r] à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
» » » (Prof[r] à titre personnel)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M,)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN

	MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.) CONTE (M.) DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.) TURIAF (J.)

	MM.
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.,), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960 N°

THÈSE

pour le DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

PODESTA MARIELLE

née le 3 Juin 1936 à Clermont-Ferrand

présentée et soutenue publiquement le Juin 1960

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU (DIETHYL-AMMONIO-ETHOXY-CARBONYL) 3 PYRIDINE

Président: Léon BINET, *Professeur*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule
1960

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553814_0075

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PERES

Le Professeur JOSEPH CASTAIGNE

Directeur de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand

Le Professeur JEAN BOULARAN

Chirurgien des Hôpitaux

A MON PERE

Le Docteur ALBERT CASTAIGNE

qui, après avoir guidé mes premiers pas dans la vie, m'a donné le goût de la Médecine et m'a toujours soutenue dans cette voie.

Qu'il trouve ici les remerciements que les mots ne sauraient évoquer pour l'idéal exemple qu'il me fut en toutes circonstances.

A MA MERE

dont l'action est inséparable de celle de tion. Par sa constante présence auprès de nous, elle a permis la réalisation de cette chaude ambiance familiale indispensable à l'épanouissement.

A MES FRERES ET SŒUR

A MON ONCLE

Le Professeur PAUL CASTAIGNE

qui accueillit à Paris la petite provinciale et dont l'influence et la discrète sollicitude me furent d'un si grand secours tout au long de mes études.

A MES BEAUX-PARENTS

qui acceptèrent avec tant de gentillesse une enfant supplémentaire.

A MON MARI - A MA FILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEON BINET

de l'Académie de Médecine,
Doyen de la Faculté

Vous m'avez fait l'immense honneur de présider cette thèse, conclusion de tout un enseignement qui, à tout instant, vous fut de quelque manière redevable de son efficience.

Je vous dédie ce travail à la fois en remerciement de toutes mes années d'étude et pour l'intérêt tout particulier que vous lui avez manifesté.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BOURLIERE

Vous m'avez guidée tout au long de l'élaboration de ce travail en me conseillant et m'aidant sans relâche. Vous avez accepté de siéger à mon jury de thèse. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE PARIS
MESSIEURS LES PROFESSEURS

MOREAU, QUENU, AMELINE, ALAJOUANINE, GARCIN, SOULIE, de GENNES, PASTEUR-VALERY-RADOT, MILLIEZ, CATHALA, GALLIARD, FASQUELLE

qui m'ont guidée depuis ma première année et tout le long de mon externat.

Qu'ils soient assurés de ma profonde gratitude pour leur enseignement et de mon profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEYMOL

C'est à votre bienveillance que je dois d'avoir pu apprendre quelques notions de pharmacologie. Soyez assuré de mon fidèle attachement et de mon profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUX

dont les études biologiques ont constitué le guide de notre étude clinique.

A MESSIEURS LES DOCTEURS

ESCALIER, DEMASSIEUX, VALENTIN, SCILE

Leur compréhension m'a permis d'apprendre les premiers rudiments de biologie; qu'ils soient assurés de ma très vive reconnaissance.

A MADAME LE DOCTEUR CENDRON

que je remercie vivement pour l'aide qu'elle m'a apportée dans la réalisation de cette thèse.

A MESSIEURS LES DOCTEURS CORMAN ET AMSELEM

Vous avez dirigé l'expérimentation qui constitue une part si importante de ce travail. Veuillez croire à ma profonde reconnaissance.

A tout le personnel du laboratoire qui a mené à bien le travail technique sans lequel cette thèse n'aurait pu voir le jour.

A TOUS MES AMIS, A MES CONDISCIPLES

PRÉAMBULE

Le vieillissement de la population en France et de façon plus générale dans tout le monde occidental met au premier plan des préoccupations médicales tous les problèmes concernant la gérontologie.

Sous la direction du Professeur BINET, *de nombreux travaux expérimentaux et de clinique gérontologique ont été menés en France. Les conclusions qui s'en détachent sont les suivantes :*

Les conditions de la vie moderne ne correspondent plus à l'optimum écologique auquel l'espèce humaine s'était lentement adaptée au cours de sa longue évolution, et s'il est illusoire d'empêcher un être vivant de vieillir, il est, par contre, tout à fait légitime d'améliorer les troubles fonctionnels de la sénescence.

Quels sont les fondements biologiques d'une thérapeutique du vieillissement ?

Le Professeur BINET *a défini ces principes de la manière suivante :*

1. *Le vieillissement est dû à une insuffisance de la respiration tissulaire, soit par mauvaise utilisation de l'oxygène, soit par déficience d'irrigation sanguine. C'est le manque d'oxygène qui provoque, au premier stade, l'insuffisance fonctionnelle et, au second stade, la detruction biologique de la cellule.*

2. *La réduction du capital fonctionnel due à l'âge se caractérise au niveau du système nerveux central par une perte de 70 % des cellules, de 40 à 50 % au niveau du foie et des reins, et par des troubles de tout le métabolisme intermédiaire, de même que par l'incapacité de synthétiser par ses propres moyens les facteurs vitaux d'importance primordiale : vitamines, hormones, etc.*

3. *La caractéristique physiologique dominante des faits précités est la diminution de l'adaptabilité de l'organisme aux modifications du milieu ambiant. Une agression minime qui n'entraînerait aucune conséquence chez l'adulte jeune, est*

capable de troubler l'équilibre homéostatique de sujets prématurément vieillis ou de vieillards qui deviennent ainsi un handicap pour leur famille et pour la société.

Nous avons été amenés à étudier un nouveau corps de synthèse dont les propriétés pharmacologiques permettaient d'espérer d'elles une action bénéfique sur certains des troubles que nous venons d'énoncer.

Ce nouveau corps est le (DIETHYL-AMMONIO-ETHOXY-CARBONYL)3 PYRIDINE *désigné souvent au cours de ce travail sous le terme de* « 53-11 C ».

Nous avons eu la chance de pouvoir collaborer aux essais cliniques de cette thérapeutique effectués sous la direction du Professeur BOURLIÈRE, *au Centre de Gérontologie de l'Institut Sainte-Perrine.*

C'est l'ensemble de nos constatations chimiques, pharmacologiques et cliniques que nous résumons ici.

Plan d'ensemble de notre Travail

Première partie. — ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE.

Deuxième partie. — ETUDE TOXICOLOGIQUE.

Troisième partie. — ETUDE PHARMACODYNAMIQUE.

Quatrième partie. — ETUDE CLINIQUE.

CONCLUSIONS GENERALES.

PREMIÈRE PARTIE

Etude Physico-Chimique

d u

(DIETHYL-AMMONIO-ETHOXY-CARBONYL) 3 PYRIDINE

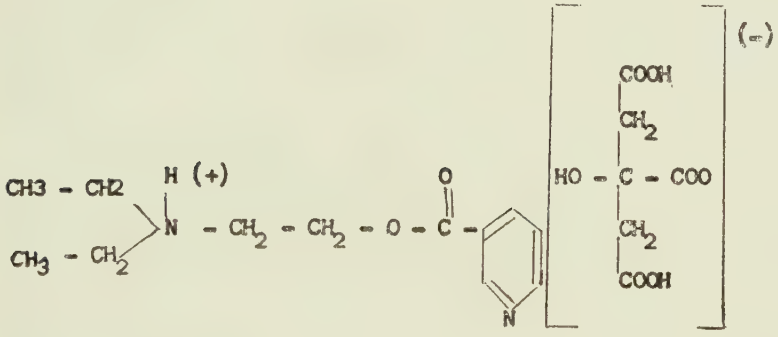
Nous étudions dans la première partie de notre travail les caractéristiques physiques et chimiques du citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine ou « 53-11 C » ainsi que les techniques de dosage de ce produit. Nous donnons également un exemple de résultats obtenus après dosage du citrate et de la base.

CHAPITRE PREMIER

Formule développée et caractères physico-chimiques

I. — FORMULES.

1) Développée :



2) Brute : $C_{18}\ H_{27}\ O_9\ N_2$.

II. — CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES.

Les caractères physico-chimiques permettant d'identifier ce produit sont les suivants :

— Aspect : poudre blanche, microcristalline.

— Odeur : poudre ayant une légère odeur aromatique.

— Saveur : saveur acidulée puis un peu amère.

— Point de fusion : 123-125° C.

— Solubilité : poudre très soluble dans l'eau même à froid.

Insoluble dans l'alcool absolu froid, l'acétone froide et le benzène. Soluble à chaud dans l'alcool éthylique et dans l'acétone hydratée.

— Poids moléculaire : 414,4.

— Pouvoir rotatoire : la solution aqueuse est inactive sur la lumière polarisée.

— Résidu après incinération : inférieur à 0,05 %.

Dosage de l'humidité : traces indosables (inférieures à 0,2 %).

Dosage de l'azote total : effectué suivant une des techniques classiques. Le citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine contient 6,76 % d'azote total.

— pH de la solution aqueuse : acide au tournesol.

— Dosage de l'acidité : on ajoute à 20 cm3 d'une solution de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine à 4 %, dans de l'eau distillée, une goutte de phénol-phtaléine et on titre à l'aide de Soude N. La neutralisation de la solution est obtenue après addition de 3,85 cm3 de Soude N.

— L'addition d'acide picrique en solution aqueuse à une solution de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine donne un précipité jaune abondant.

— L'addition de chlorure mercurique à une solution de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine donne un précipité blanc net.

— On porte à ébullition 5 cm3 de la solution aqueuse de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine à 1 %. On ajoute 1 cm3 de solution de sulfate mercurique, on filtre et on fait bouillir. On ajoute goutte à goutte une solution de permanganate de potassium à 2 %. La coloration disparaît et il se forme un précipité blanc caractéristique de l'acide acétone-dicarboxylique (réaction due à l'acide citrique).

Chapitre II

Dosage du citrate de (diethyl-ammonio-ethoxy-carbonyl) 3 pyridine

I. — Dosage du citrate.

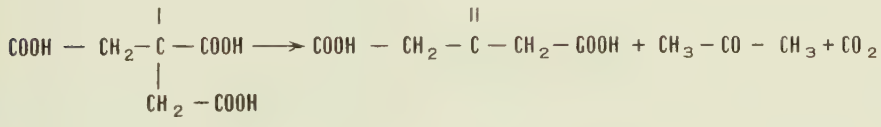
a) *Principe du dosage.*

On dose le « citrate » du citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine.

Le principe en est le suivant : par oxydation permanganique spécifique du citrate (et non pas du (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine), on obtient un acide cétonique.

A son tour, cet acide cétonique est décarboxylé et transformé en cétone (acétone).

L'acétone ainsi obtenue est dosée par la méthode iodométrique en présence de Soude.



b) *Réactifs.*

1°) Solution de sulfate de manganèse molaire.

2°) Solution tampon :

— Phosphate monosodique	150 g
— Acide phosphorique sirupeux	5 cm3
— Eau distillée . . . . . q.s.p.	1000 cm3

3°) Solution de permanganate de potassium N/20;

4°) Soude 5 N;

5°) Solution d'iode N/50;

6°) Acide sulfurique 2N:

7°) Hyposulfite de sodium N/50:

8°) Empois d'amidon.

c) *Technique proprement dite.*

Dans un ballon à oxydation, on coule 2 cm3 d'une solution aqueuse de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine à 2 %. On ajoute 1 cm3 de solution de SO_4 Mn (qui joue le rôle de catalyseur d'oxydation), 25 cm3 de solution tampon (solution n° 2), quelques grains de pierre ponce et 100 cm3 d'eau distillée. On agite soigneusement.

On ajuste très exactement le pH de la solution entre 3,2 et 3,4.

On amène alors à ébullition et dès que les premières gouttes coulent en bas du réfrigérant, on plonge l'allonge dans la fiole rodée débouchée et contenant 20 cm3 d'eau distillée. Le gaz et l'eau barbotent bien dans le flacon récepteur.

On coule dans le ballon à oxydation 30 cm3 de la solution de Permanganate de Potassium N/20 goutte à goutte, le débit étant réglé de telle sorte qu'un goutte tombe dans la solution contenue dans le ballon à oxydation toutes les deux secondes. La durée de l'opération atteint ainsi 40 minutes environ.

En fin d'opération on sort l'allonge plongeant dans le ballon récepteur en baissant ce dernier de 4 à 5 cm. On continue à recueillir quelques cm3 de liquide.

On retire le flacon récepteur et on y ajoute :

— 6 cm3 de Soude 5N,

— 40 cm3 d'Iode N/50.

On agite et on bouche le flacon que l'on abandonne à la température du laboratoire pendant 18 minutes exactement : c'est *la fiole d'essai E.*

Solution témoin : On prépare en même temps une seconde fiole rodée et dans laquelle on introduit un volume d'eau distillée sensiblement identique à celui contenu dans la fiole-essai. On ajoute 6 cm3 de Soude 5N et 1 cm3 d'Iode N 50. On agite et on abandonne à la température du Laboratoire pendant 18 minutes : c'est la *fiole témoin T.*

Au bout de 18 minutes, on ajoute à la fiole E et à la fiole T 25 cm3 d'acide sulfurique 2N pour neutraliser. On titre alors l'Iode libre contenue dans la fiole E et la fiole T à l'aide d'hyposulfite de sodium N/50, la fin de la réaction étant indiquée par la présence de l'empois d'amidon qui sert d'indicateur coloré.

d) *Calculs.*

On sait qu'il faut trois molécules d'iode pour oxyder une molécule d'acétone, c'est-à-dire qu'il faut 762 g d'iode pour 58 g d'acétone qui proviennent de 192 g d'acide citrique anhydre.

De même on sait que la solution d'Iode N contient 127 g d'Iode o/oo et la solution d'Iode N/50, 2,54 g d'Iode o/oo, d'où la correspondance en acide citrique :

$$\frac{1 \text{ cm3} \times 762 \times 1000}{254} = 300.000 \text{ cm3}$$

et la correspondance en acide citrique anhydre devient

$$\frac{1 \text{ mg} \times 192.000}{300.000} = 0{,}633 \text{ mg}$$

c'est-à-dire que 1 cm3 d'iode N/50 correspond à 0,633 mg d'acide citrique anhydre.

La solution dosée contient 2 % de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine, la quantité théorique de citrate étant donc de

$$\frac{192 \times 2}{414} = 0{,}864 \text{ g}$$

ou 8,64 mg d'acide citrique par cm3 de solution essayée.

Résultats obtenus sur une prise d'essai de 2 cm3 de solution essayée :

Soit « V » le volume d'hyposulfite de sodium N/50 pour neutraliser la fiole T, et « V' » le volume d'hyposulfite de sodium N/50 qui a été nécessaire pour neutraliser la fiole E. On aura :

$$\frac{(V - V') \times 0{,}633 \times 100}{2} = \text{pourcentage d'acide citrique anhydre}$$

V cm3 = 38,8 cm3

V' cm3 = 9,4 cm3

$$\frac{(38{,}8 - 9{,}4) \times 0{,}633 \times 100}{2} = 930{,}5 \text{ mg d'acide citrique anhydre.}$$

Or, la teneur théorique en acide citrique anhydre est de 864 mg pour 100 cm3 de la solution de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine.

$$\text{Erreur : } \frac{980 - 864}{864} \quad 1\ \%.$$

II. — Dosage de la base.

On peut doser la base par deux méthodes différentes :

1) Première méthode : dosage de l'azote;

2) Deuxième méthode : dosage iodométrique.

a) *Première méthode : dosage de l'azote.*

1) Principe.

On dose la quantité de base contenue dans le citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine par une technique indirecte : le dosage de l'azote par la technique de Kjehldahl.

2) Technique.

Dans une fiole de Kjehldahl de 500 cm3, on place une prise d'essai exactement pesée et correspondant à 0,741 g de citrate de (diethyl ammonio ethoxy carbonyl)3 pyridine, 10 g de sulfate de potassium, 10 cm3 d'acide sulfurique concentré et 20 cm3 d'acide phosphorique concentré. On chauffe doucement pour chasser l'eau puis, lorsque les fumées blanches apparaissent, on place sur le ballon un entonnoir pour condenser les vapeurs acides. On maintient à une ébullition modérée pendant deux heures environ. On obtient ainsi un mélange blanc sans résidu charbonneux.

Après refroidissement, on ajoute avec précaution 150 cm3 d'eau distillée, on adapte la fiole de Kjehldahl à un appareil à distiller dont le tube de dégagement plonge dans un flacon récepteur contenant 25 cm3 de S04 H2 N/2. On introduit 150 cm3 de lessive de soude dans la fiole et on porte le liquide à ébullition jusqu'à distillation complète de l'ammoniaque. On titre l'excès d'acide par Na OH N/2 en présence de rouge de méthyle.

3) Calculs et résultats.

La teneur en azote de la base est donnée par la formule suivante :

$$\frac{(25 - V) \cdot 7}{10\ p}$$

où : V = nombre de cm3 de NaOH N/2 utilisé

p = poids de la prise d'essai en grammes

d'où teneur en azote de la base : 12,6 %.

b) *Deuxième méthode : dosage iodométrique.*

1) Principe.

Le diéthylaminoéthanol [ainsi que le (diéthylammonioéthoxy carbonyl)3 pyridine] est oxydé quantitativement par l'iode en solution alcaline diluée à raison de six atomes d'iode pour une molécule d'aminoalcool ou de son ester.

2) Technique.

Dans un Erlenmeyer de 250 cm3 à bouchon rodé, rincé à l'eau et ne contenant aucune trace d'alcool ou de solvant organique, placer une prise d'essai correspondant à environ dix centig. de l'ester. La diluer avec 50 à 70 cm3 d'eau distillée (il faut diluer largement pour éviter l'agglomération du précipité formé par l'addition d'iode). Ajouter 1.5 g environ de carbonate de potassium sec (ou l'équivalent en solution aqueuse de ce sel), puis goutte à goutte, *et en agitant constamment*, 15 cm3 de solution aqueuse d'iode N/5 (ou 30 cm3 d'iode N/10). Boucher, abandonner 2 h 1/2 à 3 h au frais et à l'obscurité.

Ajouter ensuite, en agitant constamment, 20 cm3 d'acide acétique dilué au 1/10, puis 10 cm3 d'éther et 10 cm3 de chloroforme. Agiter fortement en bouchant le récépient, puis doser l'excès d'iode par l'hyposulfite décinormal: vers la fin de la décoloration, reboucher le flacon et l'agiter fortement de nouveau pour dissoudre complètement le dépôt. Achever le dosage en présence d'empois d'amidon (celui-ci est indispensable pour observer la fin précise de la disparition de l'iode dans les deux couches aqueuses et éthéro-chloroformique). Reboucher et agiter jusqu'à ce que la couche aqueuse ne se recolore plus pendant cinq minutes.

3) Calculs.

L'équivalence entre l'iode et l'ester est de 60.000 cm3 pour 222 g d'ester ou 1 cm3 pour 0,00370 g d'ester correspondant à 0,00690 g de son citrate.

DEUXIÈME PARTIE

Etude Toxicologique

Préambule

Nous avons recherché la toxicité du « 53-11 C » suivant différentes méthodes et sur différentes espèces d'animaux de Laboratoire.

La toxicité a été étudiée sur trois plans différents :

A. — Toxicité aigue.

B. — Toxicité chronique (à long terme).

Les essais ont été effectués de la manière suivante :

1) Par injections intrapéritonéales pratiquées sur les rats et les cobayes.

2) Par injections sous-cutanées sur les rats, les cobayes, les lapins.

3) Par injections endoveineuses sur les lapins et les cobayes.

4) Par voie orale chez les rats, les lapins et les cobayes.

C. — Détermination de la tolérance.

CHAPITRE PREMIER

Etude de la toxicité aiguë

I. — TECHNIQUE EMPLOYÉE.

Pour étudier la toxicité du « 53-11 C » nous avons déterminé, au cours d'essais préliminaires, la dose infraléthale, c'est-à-dire la dose maxima jamais mortelle, quelle que soit la durée d'observation et, dans les mêmes conditions, la dose minima toujours mortelle. Comme la survie des animaux condamnés n'excède pas généralement vingt-quatre heures, nous avons retenu pour doses limites les doses classiques envisagées :

Dose maxima jamais mortelle en 24 H (D.M.J.M.).

Dose minima toujours mortelle en 24 H (D.M.T.M.).

Puis, après avoir déterminé les doses limites, nous avons injecté à des lots homogènes de rats des doses intermédiaires régulièrement croissantes et avons noté le pourcentage de morts correspondants. Tous ces résultats nous ont permis de déterminer la dose entraînant 50 % de mortalité en 24 heures (DL 50) par les méthodes suivantes :

a) Par la formule de SOLLMANN :

$$DL = \frac{JM + TM}{2}$$

où JM = dose maxima jamais mortelle.
TM = dose minima toujours mortelle.

b) Par la formule de KAERBER et BEHRENS :

$$DL\ 50 = TM \frac{\Sigma\ a \times b}{m}$$

où TM = dose minima toujours mortelle.

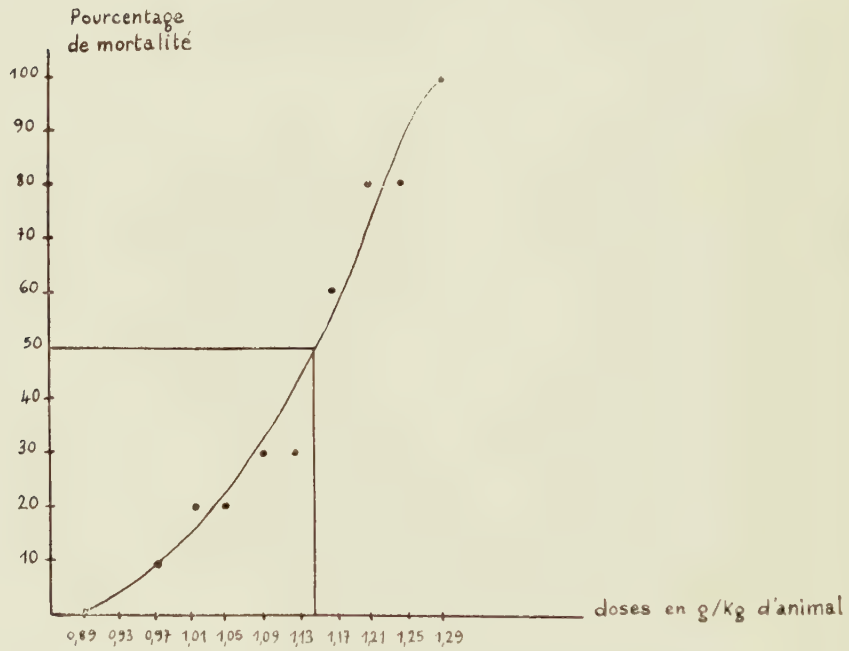
a = moyenne de la sommes des morts à deux doses successives.
b = différence entre deux doses successives.
m = nombre d'animaux par groupe.

c) Par la méthode graphique : Courbe de Trevan (graphique n° 1).

Les doses administrées en g/kg de poids corporel sont portées en abcisses et le pourcentage de mortalité de chaque lot est en ordonnées. La DL 50 est déterminée par la mesure de l'abcisse de point d'ordonnée 50.

Graphique n° 1

Courbe de Trevan (rats)



Injections intrapéritonéales d'une solution à 2 %.
Echéance de 24 heures.

II. — Détermination des doses toxiques : résultats expérimentaux.

a) *Voie intrapéritonéale.*

1. Des essais préliminaires réalisés par voie intrapéritonéale avec une solution de « 53-11 C » à 2 %, sur 50 rats blancs, nous ont donné les résultats suivants :

D.M.J.M. = 0,930 g/kg = 2,24 mM/kg d'animal.

D.M.T.M. = 1,290 g/kg = 3,11 mM/kg d'animal.

Dix lots homogènes de dix rats blancs ont alors reçu par voie

intrapéritonéale des doses croissantes de « 53-11 C » comprises entre ces deux limites.

Le pourcentage de morts correspondant aux différentes doses injectées rassemblées dans le tableau n° 1 nous a permis de calculer la DL 50 à échéance de 24 heures.

Formule de Sollmann :

DL 50 = 1,11 g/kg = 2,68 mM/kg.

Formule de Kaerber et Behrens :

DL 50 1,17 g/kg 2,82 mM/kg.

Méthode graphique :

DL 50 = 1,14 g/kg = 2,75 mM/ ...

2. Une étude de la toxicité du « 53-11 C » injecté par voie intrapéritonéale a également été faite sur un lot homogène de 30 cobayes. Le pourcentage de morts correspondant aux différentes doses injectées nous a permis, avec les techniques précitées, de calculer la DL 50 à échéance de 24 heures, qui est de 0,920 g/kg d'animal = 2,22 mM/kg.

b) *Voie sous-cutanée.*

Des essais ont aussi été pratiqués pour l'étude de la toxicité du « 53-11 C » injecté par voie sous-cutanée. Ces recherches ont porté sur un lot homogène de 62 rats, 19 cobayes et 17 lapins.

Nous avons pu ainsi déterminer la DL 50 du « 53-11 C » injecté par voie sous-cutanée chez ces animaux et nous avons obtenu les résultats suivants :

DL 50 rats . . . . . 1,620 g/kg
DL 50 cobaye . . . . . 1,290 g/kg
DL 50 lapin . . . . . 0,940 g/kg

c) *Voie endoveineuse.*

Les essais de toxicité du « 53-11 C » administré par voie endoveineuse ont été pratiqués sur un lot homogène de 15 cobayes et 20 lapins. L'injection a été faite, chez le lapin, dans la veine marginale de l'oreille, et chez le cobaye dans la veine postéro-interne de la cuisse.

La DL 50 a été étudiée avec les techniques mentionnées plus haut et nous avons obtenu les résultats suivants à échéance de 24 heures :

DL 50 cobayes : 0,115 g/kg.

DL 50 lapins : 0,162 g/kg.

TABLEAU N° 1. — TOXICITE DU « 53-11 C » SUR LE RAT BLANC

(Voie intrapéritonéale)

Nombre d'animaux par lot	Doses en		POURCENTAGE DE MORTS APRES														
	g/kg	mM/kg	Heures				Jours										
			6	12	18	21	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30
10	0,930	2,24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0,970	2,34	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
10	1,010	2,44	10	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
10	1,050	2,53	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
10	1,090	2,64	20	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
10	1,130	2,73	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
10	1,170	2,82	40	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
10	1,210	2,92	60	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
10	1,250	3,02	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
10	1,290	3,11	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Les animaux survivants ont été tenus en observation pendant 30 jours et nous n'avons constaté aucun décès au cours de cette période.

d) *Voie orale.*

1. *Rat.*

A un lot de 20 rats, nous avons administré une dose unique de 2 g/kg d'animal de « 53-11 C », par voie orale (ajoutée à l'eau de boissons). Les animaux ont été tenus en observation pendant 30 jours et n'ont présenté aucune manifestation toxique.

2. *Lapin et cobaye.*

Une expérience identique a été pratiquée sur le lapin et sur le cobaye. Aucune manifestation toxique n'est apparue, pas plus chez le cobaye que chez le lapin.

III. — Symptomatologie.

Dose infra-léthale.

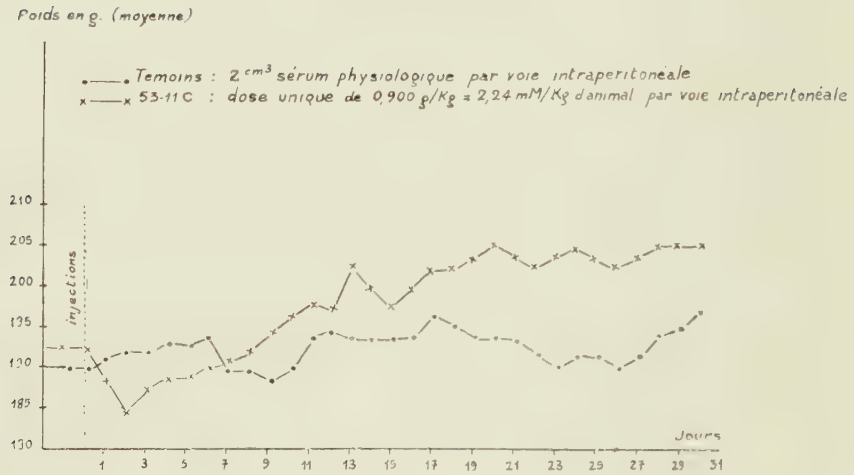
Les symptômes caractéristiques se manifestent chez le rat blanc dès l'injection intra-péritonéale de doses voisines de 0,900 g/kg d'animal (2,24 mM/kg d'animal).

A une phase de prostration avec polypnée intermittente, succède une brève phase d'agitation de quelques minutes. Les réflexes (à la douleur, de redressement, palpébral, cornéen) sont conservés. Les excitations provoquées déclenchent chez l'animal prostré des crises convulsives avec phase tonique et phase clonique suivies d'une torpeur profonde.

Chez les animaux soustraits à toute excitation extérieure, ces mêmes crises surviennent à des intervalles d'abord plus rapprochés, puis de plus en plus éloignés. L'atteinte du train postérieur se manifeste légèrement à une ou deux heures après l'injection. Une légère paralysie donne à l'animal une démarche saccadée : la récupération s'amorce dès la fin de la deuxième heure: la prostration est atténuée, les crises convulsives sont espacées et moins intenses et l'animal commence à s'alimenter. Après douze heures la récupération est totale. La courbe pondérale (graphique n° 2) accuse un léger fléchissement pendant deux ou trois jours, puis un accroissement rapide et important.

Graphique n° 2

POIDS DES RATS



— *Doses voisines de la DL* 50.

Après injection de doses voisines de la DL 50, les symptômes demeurent comparables à ceux observés pour les doses infraléthales mais affectent plus d'intensité : les réflexes sont partiellement abolis, la paralysie du train postérieur est plus importante, les yeux s'opacifient et s'exorbitent.

La mort ne survient jamais pendant les crises convulsives mais pendant la phase de prostration : l'animal, en décubitus latéral, est alors secoué par des spasmes diaphragmatiques; on note, pendant quelques minutes, des tremblements des pattes antérieures, puis l'animal s'étire et meurt. La rigidité cadavérique ne s'installe qu'après 5 à 10 minutes.

L'autopsie pratiquée immédiatement après la mort ne révèle rien d'anormal. Dans quatre cas, on a observé une discrète congestion des poumons.

— *Doses voisines de la dose minima* 100 % *mortelle et doses supérieures.*

Le tableau de l'intoxication reste identique. On constate un relâchement rapide et total du tonus musculaire.

IV. — CONCLUSIONS.

Nous pouvons dire qu'avec l'augmentation des doses apparaissent de plus en plus accentuées :

— une prostration avec hyperpnée intermittente,

— une opacification et une exorbitation oculaires,

— une paralysie du train postérieur avec relâchement du tonus musculaire.

— des contractions toniques et cloniques extrêmement violentes aux doses 100 % léthales.

Chez les animaux survivants, l'intoxication disparaît rapidement et, dès le troisième jour, on observe une augmentation importante du poids des animaux traités. Cette augmentation de poids se manifeste notamment après injections supérieures à 0,500 g/kg d'animal.

Les effets toxiques du « 53-11 C » ne se manifestent donc qu'aux doses très rapprochées des doses infraléthales, c'est-à-dire à des doses très élevées (0,900 g/kg d'animal).

Tandis qu'aux doses infraléthales les animaux récupèrent rapidement, aux doses léthales la survie ne dépasse généralement pas quelques heures.

Bien que les manifestations toxiques du « 53-11 C » soient essentiellement proximales, nous avons prolongé l'observation des animaux survivants pendant au moins trente jours. Un lot de 40 rats et un lot de 10 cobayes ont été ainsi observés pendant six mois sans présenter aucun signe d'intoxication.

Chapitre II

Toxicité chronique

1. — Technique.

a) Un lot homogène de 20 rats blancs âgés de 98 à 105 jours et pesant en moyenne 192 grammes, a été soumis pendant 75 jours à une injection intrapéritonéale quotidienne de 40 mg de « 53-11 C » (2 cm3 de solution à 2 %).

Dix rats blancs provenant de la même souche et de poids sensiblement égal constituant un lot de contrôle, ont reçu dans le même temps 2 cm3 de sérum physiologique par jour, également par voie intrapéritonéale. Les rats traités et les rats témoins ont été tenus en observation en vue d'étudier leur comportement général, leur appétit, leur formule sanguine et leurs poids.

b) Un lot homogène de 20 rats, pesant en moyenne 164 grammes, a reçu chaque jour, pendant 30 jours, 0,5 g/kg d'animal de « 53-11 C » incorporé à leur boisson ordinaire. Ce lot a été tenu en observation afin d'étudier le comportement général, l'appétit, la formule sanguine et le poids des animaux.

2 — Résultats.

Après 75 jours, nous n'avons constaté aucun décès, tant chez les rats du lot traité par voie intrapéritonéale ou orale que chez ceux du lot de contrôle qui ont reçu du sérum physiologique.

Aucune modification pathologique ne s'est manifestée au cours de l'observation : le comportement général ainsi que la formule sanguine sont restés normaux.

La courbe pondérale des animaux traités et des animaux témoins a montré une augmentation physiologique, plus nette cependant dans le groupe des animaux traités au « 53-11 C ».

Après avoir sacrifié les rats de deux lots, l'examen nécropsique n'a révélé aucune modification d'aspect et de structure macro ou microscopique.

3. — Conclusions.

Des doses de « 53-11 C », de l'ordre de 300 mg/kg d'animal, injectées par voie intrapéritonéale et des doses de l'ordre de 0,5 g/kg d'animal administrées par voie orale, chaque jour pendant plusieurs semaines, ont montré que le « 53-11 C » ne produit aucune modification pathologique du comportement général, du poids ou de la formule sanguine.

CHAPITRE III

Etude de la tolérance

Cette étude a été conduite sur le rat, le cobaye, le lapin et le chien.

I. — ETUDE DE LA TOLÉRANCE SUR LE RAT.

La détermination de la tolérance du rat blanc a été établie sur un lot homogène de 60 animaux adultes sélectionnés.

Le produit est administré par voie intramusculaire à la forte dose de 0,250 g/kg de rat.

Cette dose unique a été bien tolérée et n'a provoqué aucune réaction manifeste : les animaux ont été mis en observation durant les 15 jours qui ont suivi l'essai.

Le poids de ces animaux déterminés à une heure précise de la journée, avant et après l'essai, a démontré un excellent état physiologique.

Nous donnons ci-après le poids moyen de ces animaux :

Poids moyen	24 heures avant l'essai	138 g
—	le jour de l'essai	138 g
—	24 heures après l'essai	141 g
—	48 heures après l'essai	141 g
—	après 4 jours	142 g
—	après 7 jours	152 g
—	après 11 jours	154 g
—	après 15 jours	159 g

Nous avons résumé dans le tableau n° 2 l'ensemble des poids des animaux qui sont exprimés en grammes.

II. — ETUDE DE LA TOLÉRANCE SUR LE COBAYE.

Cette étude a été effectuée par séries de 4 injections intrapéritonéales ou intramusculaires espacées de 3 à 4 jours de « 53-11 C ». A la dose de 0,15 g/kg, elle n'a pas été agressive.

Le poids des animaux a normalement augmenté, ce qui démontre un excellent état physiologique.

III. — Étude de la tolérance sur le lapin.

Cet animal d'expérience a démontré une bonne tolérance à l'administration intraveineuse en 1 à 3 minutes de doses de 0,05 g, 0,08 g, 0,10 g, 0,12 g de « 53-11 C » par kilogramme de lapin.

De même, une dose supérieure (0,25 g/kg) injectée par voie intraveineuse en perfusion lente d'une durée de 10 minutes (solution à 8 %), n'apporte aucune perturbation sérieuse.

IV. — Étude de la tolérance sur le chien.

Nous avons effectué 5 essais d'administation intra-fémorale.

Cette injection pratiquée en quelques dizaines de secondes à des doses de « 53-11 C » de :

0,01 g, 0,02 g, 0,04 g, 0,05 g/kg d'animal provoque des manifestations tensionnelles (étudiées dans la partie pharmacodynamique de notre travail), qui sont rapidement neutralisées par l'animal : la tolérance à ces injections est donc bonne.

Nous avons également étudié la tolérance du « 53-11 C » sur le chien par voie intraveineuse. Différentes doses ont été utilisées.

Nous avons effectué :

9 essais à raison de 0,01 g/kg de chien,
10 essais à raison de 0,02 g/kg de chien
et des essais à raison de 0,03 g, 0,04 g et 0,10 g/kg de chien.

La durée des injections a été :

— très courte pour les doses faibles (de l'ordre de 3 secondes),

— un peu plus longue pour les doses moyennes (10 à 15 secondes),

— et de l'ordre de 80 secondes pour les doses fortes de « 53-11 C ».

Cette étude a montré une très bonne tolérance du « 53-11 C » par le chien.

Tableau n° 2

POIDS DES ANIMAUX (en grammes)

Numéro du rat	24 heures avant l'essai	Jour de l'essai	24 heures après l'essai	48 heures après l'essai	Après 4 jours	Après 7 jours	Après 11 jours	Le 15e jour
1	118	122	120	122	125	122	110	132
2	155	160	157	160	167	164	155	180
3	135	132	133	133	132	133	118	140
4	140	145	143	142	145	148	145	168
5	150	150	153	157	160	168	162	192
6	120	127	138	132	145	137	136	150
7	122	120	122	122	123	126	115	122
8	162	157	160	162	170	176	154	165
9	145	145	142	147	155	165	150	150
10	125	125	132	135	132	130	125	142
11	165	163	167	175	167	186	162	190
12	155	135	140	130	137	168	128	145
13	170	160	168	160	177	137	167	193
14	138	125	132	142	132	132	117	138
15	107	107	103	100	97	102	94	112
16	162	170	169	167	172	187	185	200
17	137	140	135	152	145	153	152	177
18	165	165	170	168	167	180	178	195
19	140	147	147	140	155	170	172	195
20	135	117	118	118	120	137	125	140

Poids des animaux (en grammes) (*suite*)

Numéro du rat	24 heures avant l'essai	Jour de l'essai	24 heures après l'essai	48 heures après l'essai	Après 4 jours	Après 7 jours	Après 11 jours	Le 15e jour
41	125	128	128	125	135	132	118	138
42	110	110	109	105	102	197	83	88
43	120	125	127	135	139	135	127	143
44	152	145	147	145	138	137	138	153
45	137	145	155	155	178	178	175	185
46	113	125	135	137	155	175	163	172
47	100	112	118	118	135	135	130	137
48	108	117	125	130	152	153	148	160
49	118	128	138	143	172	187	167	170
50	118	122	127	122	138	147	137	154
51	115	132	143	132	157	148	157	163
52	112	115	122	112	132	125	128	143
53	112	115	123	114	143	133	137	148
54	127	140	152	142	167	155	155	165
55	107	115	120	112	143	138	140	159
56	121	137	150	143	165	158	157	156
57	117	128	135	132	150	145	148	152
58	110	115	122	120	127	135	137	144
59	118	135	147	152	167	180	183	193
60	123	128	132	132	140	147	150	152
Poids moyen	**138**	**138**	**141**	**141**	**142**	**152**	**154**	**159**

Poids des animaux (en grammes (*suite et fin*)

Numéro du rat	24 heures avant l'essai	Jour de l'essai	24 heures après l'essai	48 heures après l'essai	Après 4 jours	Après 7 jours	Après 11 jours	Le 15e jour
21	172	163	157	165	170	182	167	198
22	165	155	155	155	158	172	158	193
23	152	145	142	140	140	145	123	138
24	173	177	180	172	182	195	195	220
25	125	122	125	142	130	142	147	153
26	135	132	135	133	138	142	140	153
27	165	165	168	170	168	178	181	203
28	137	123	130	130	127	127	118	147
29	152	138	145	147	145	145	130	158
30	152	147	153	152	150	151	137	142
31	145	133	138	143	143	147	145	170
32	142	147	142	142	137	143	131	145
33	108	103	92	95	100	105	98	112
34	172	177	172	182	182	192	192	205
35	148	157	155	160	165	175	185	190
36	158	160	160	158	175	185	170	173
37	113	107	103	102	103	102	78	83
38	145	140	138	138	140	145	128	127
39	208	208	202	205	210	215	203	220
40	188	188	183	182	187	190	185	202

Conclusions générales de l'étude toxicologique.

L'étude de la toxicité effectuée sur différentes espèces d'animaux de laboratoire montre que les effets toxiques du « 53-11 C » se manifestent aux doses très rapprochées des doses infraléthales, c'est-à-dire à des doses très élevées.

Les symptômes de l'intoxication se caractérisent par une phase de prostration avec polypnée intermittente suivie d'une brève phase d'agitation de quelques minutes. Les réflexes sont conservés. Après douze heures, la récupération est totale. La courbe pondérale accuse un léger fléchissement pendant deux ou trois jours, puis un accroissement rapide et important.

1) La recherche de la toxicité aiguë et la détermination de la DL 50 chez le rat, chez le cobaye et chez le lapin, par voie intrapéritonéale, sous-cutanée et endoveineuse, montre que la DL 50 se situe au voisinage de doses très élevées;

2) La recherche de la toxicité par voie orale a montré que des animaux de laboratoire soumis à des doses de 2 g/kg d'animal n'ont manifesté aucun signe d'intoxication.

3) Au cours de la recherche de la toxicité chronique par l'administration de doses importantes de « 53-11 C » à des animaux tenus ensuite en observation pendant plusieurs mois, aucune modification pathologique (comportement général, appétit, formule sanguine, poids des animaux) n'a été constatée. Les examens nécropsiques pratiqués n'ont révélé aucune modification de l'aspect et de la structure macro et microscopique des tissus et des organes;

4) Le comportement des rats blancs soumis à une forte dose de « 53-11 C » permet d'affirmer la bonne tolérance de ce produit.

En résumé, l'étude de la toxicité montre que des doses de « 53-11 C », 100 à 200 fois plus élevées que celles utilisées en thérapeutique humaine, ne produisent aucune modification pathologique.

Nous pouvons donc conclure à l'atoxicité absolue du « 53-11 C » prescrit aux doses thérapeutiques.

TROISIÈME PARTIE

Etude Pharmacodynamique

Etude pharmacodynamique du « 53-11 C »

I. — Recherches effectuées sur organes isolés.

II. — Mesure de l'activité anesthésique locale.

III. — Etude de l'action anti-histaminique.

IV. — Examens hématologiques.

V. — Etude de l'excrétion urinaire du « 53-11 C ».

VI. — Test de croissance chez le rat.

VII. — Test d'adaptation a la température.

VIII. — Etude de l'activité du « 53-11 C » sur les cholinestérases

IX. — Action du « 53-11 C » sur la consommation d'oxygène par les tissus.

X. — Action du « 53-11 C » sur l'excrétion des stéroïdes urinaires chez le rat.

CHAPITRE PREMIER [1]

Recherches effectuées sur organes isolés

1. — Préambule.

2. — Milieux de survie.

3. — Préparation des milieux d'essais.

4. — Effet sur le ventricule isolé du cœur d'Helix Aspersa.

5. — Effet sur le cœur isolé de grenouille.

6. — Action sur l'appareil cardio-vasculaire.

7. — Action du « 53-11 C » sur le duodénum isolé de rat.

8. — Effet du « 53-11 C » sur l'utérus isolé de cobaye et de rate.

9. — Conclusions générales.

1. — PRÉAMBULE.

L'intervention du système nerveux intramural dans l'automatisme de l'intestin isolé étant établie, les expériences effectuées sur des préparations intestinales maintenues en survie dans un bain nourricier sont devenues indispensables dans toute étude pharmacodynamique.

Par ailleurs, les travaux sur le cœur isolé des invertébrés de L. BINET, « Etude du cœur de l'escargot isolé de l'organisme » (*Presse médicale* 1929, 89, 1440) et de CARDOT H., JULLIEN A. et MORIN C. « Sur l'automatisme de divers lambeaux du cœur » (*C.R. Soc. Biol.* 1929, 102, 441) ont mis en valeur l'intérêt que présente ce matériel physiologique dans l'étude de l'automatisme cardiaque et de la contractilité du muscle lisse.

La cellule de l'organe terminal possédant une réactivité sympathomimétique et parasympathomimétique qui, grâce à un antagonisme interstimulant, équilibre son fonctionnement normal, il nous

a semblé intéressant d'étudier l'influence du « 53-11 C » sur les deux facteurs végétatifs antagonistes suivant les doses, et de déterminer si c'est à la prédominance de l'action sur l'un ou l'autre qu'est dû l'effet thérapeutique.

Nos expériences ont porté sur :

— le ventricule isolé d'Helix Aspersa,

le cœur isolé de grenouille,

l'intestin isolé de rat,

l'utérus isolé de cobaye et de rate.

II. — Milieux de survie.

Les milieux de survie dans lesquels baignent les organes isolés sont constitués par le liquide physiologique de Ringer pour le ventricule d'escargot et le cœur de grenouille, et par le liquide physiologique de Tyrode pour les fragments d'intestin et de corne utérine.

Composition des liquides de survie.

— Liquide physiologique de Ringer :

Cl Na	6,50 g
Cl K	0,14 g
Cl_2Ca cristallisé	0,12 g
$CO_3Na\ H$	0,20 g
$PO_4Na_2\ H$.	0,01 g
Eau distillée, q.s.p.	1000 cm3

— Liquide physiologique de Tyrode :

Sa préparation est faite extemporanément à partir de deux solutions mères.

Solution A :

Chlorure de sodium	180 g
Chlorure de potassium	8,4 g
Chlorure de calcium	2,4 g
Chlorure de magnésium	0,10 g
Eau distillée (1), q.s.p.	1000 cm3

Solution B :

Bicarbonate de sodium	50 g
Eau distillée (1), q.s.p.	1000 cm3

III. — Préparation des milieux d'essais.

Les différentes concentrations de « 53-11 C » à étudier sont obtenues en ajoutant extemporanément au liquide de survie dans

(1) Pour l'étude des utérus, le liquide physiologique de Tyrode est préparé avec de l'eau bidistillée.

lequel baigne l'organe isolé les quantités nécessaires d'une solution mère de « 53-11 C » à 2,0 g o/oo. Cette solution mère est préparée par simple dissolution dans le liquide de survie correspondant.

Le pH des différentes dilutions reste très voisin de la neutralité. Bien que le « 53-11 C » se soit révélé très stable, nous nous sommes assurés que l'oxygénation du milieu d'essai pendant l'expérimentation n'entraînait pas une altération du produit.

A cet effet, nous avons fait passer pendant une heure un courant d'oxygène dans une dilution connue de « 53-11 C », puis nous avons soumis la solution à une extraction.

IV. — Effet sur le ventricule isolé du cœur d'Helix aspersa.

D'après A. Jullien, les caractères fonctionnels du muscle cardiaque de l'escargot (facilité d'adaptation du milieu qui le baigne, rapidité de contraction, force de potentiel d'action) sont intermédiaires entre ceux du muscle lisse et du myocarde des vertébrés.

Les réponses données par le cœur d'Helix Aspersa permettront donc d'orienter les recherches sur la réactivité des fibres lisses des animaux supérieurs.

1) Technique opératoire.

Nous avons adopté la technique classique de montage préconisée par A. Jullien. L'animal utilisé est à jeun depuis huit jours. On brise la coquille au premier tour de spire immédiatement en arrière de l'opercule et on met le cœur à nu par incision de la mince membrane péricardique. On pose deux ligatures, l'une sur le sillon auriculo-ventriculaire, l'autre sur l'aorte. La ligature doit être pratiquée avec précaution car le ventricule ne tolère aucune torsion. L'organe excisé est alors mis au repos pendant dix minutes dans une cupule contenant du liquide de Ringer, puis porté dans le cardiographe.

Le cardiographe est porté dans une cuve cylindrique en verre de 15 cm de hauteur, de diamètre variant de 2 à 5 cm : l'extrémité inférieure de l'appareil est formée par un tube de verre permettant la vidange de la cuve et les lavages de la préparation.

Le ventricule est attaché par sa pointe à un petit ergot de verre fixé dans le disque de liège, tandis que son sommet est relié par un fil au levier inscripteur.

La préparation baigne entièrement dans le liquide de Ringer maintenu à une température de $20 \pm 2°$.

2) Résultats expérimentaux.

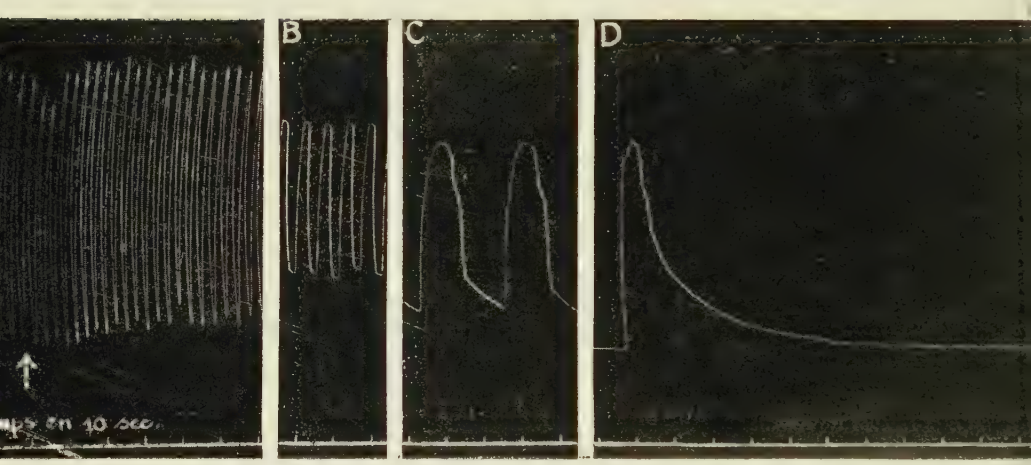
L'action du « 53-11 C » ne devient sensible qu'à la concentration de 100 µg (graphique n° 3). Le produit agit alors essentiellement sur le rythme cardiaque qui est d'abord ralenti; aux contrac-

tions systoliques relativement brèves, succèdent des arrêts diastoliques de plus en plus prolongés. L'amplitude diminue légèrement tandis que le tonus reste inchangé.

Après lavage, le cœur reprend son rythme initial.

Graphique n° 3

VENTRICULE ISOLÉ DU CŒUR D'HELIX ASPERSA



En A : application de 100 γg de « 53-11 C ».

Entre A et B : 12 minutes.

Entre B et C : 90 minutes.

Entre C et D : 3 heures.

A la concentration de 1 mg, le produit provoque parfois une augmentation passagère du tonus, suivie rapidement d'une augmentation des arrêts diastoliques.

Parfois la fibre se maintient contractée pendant dix secondes.

Après lavage, les contractions reprennent normalement.

A la concentration de 2 mg, le « 53-11 C » détermine le même effet, mais avec une intensité accrue, avec une diminution plus importante et immédiate de l'amplitude qui se réduit à la moitié de sa valeur initiale.

A des doses très concentrées de « 53-11 C », le ventricule s'immobilise en systole.

Après lavage, les pulsations réapparaissent mais profondément modifiées.

En résumé, nous notons un ralentissement du rythme avec des arrêts diastoliques dont la durée augmente avec le temps et les concentrations. Le prolongement des arrêts diastoliques semble être la caractéristique essentielle de l'action du « 53-11 C » sur le ventricule isolé d'escargot. L'effet tonotrope est légèrement positif avec de petites concentrations, irrégulier aux doses toxiques : à ces mêmes doses, l'effet inotrope est négatif.

Le cœur reprend toujours après lavage.

V. — Effet sur le cœur isolé de grenouille (rana temporaria).

1) *Technique.*

Nous avons utilisé la technique classique qui consiste à introduire par l'aorte gauche une fine canule de verre dans le ventricule du cœur d'une grenouille décérébrée après ligature de l'aorte droite et des sinus.

L'organe est isolé par section de sa ligature, puis suspendu par la canule adaptée à la crosse aortique; la pointe du ventricule est reliée au myographe. Le cœur isolé est irrigué au moyen de la canule par du liquide physiologique de Ringer maintenu à la température de 20 ± 2°. En raison de l'influence de la pression du liquide dans la canule sur les contractions cardiaques, nous avons veillé à ce que la hauteur utile du liquide dans la canule reste constante.

2) *Résultats expérimentaux.*

Nous avons soumis le cœur de grenouille à l'action du « 53-11 C » appliqué à des concentrations comprises entre 5 µg (dose inactive) et 5 mg (dose provoquant l'arrêt immédiat des contractions). L'action du produit n'est pas décelable à une concentration inférieure à 50 µg.

A des concentrations comprises entre 50 et 100 µg (graphique n° 4) apparaît, 10 minutes après l'application du produit, une diminution modérée de l'amplitude et un ralentissement du rythme.

Le rythme ne subira plus de modification pendant toute la période d'observation (20 heures) tandis que l'amplitude diminue fortement 45 minutes après l'application du produit.

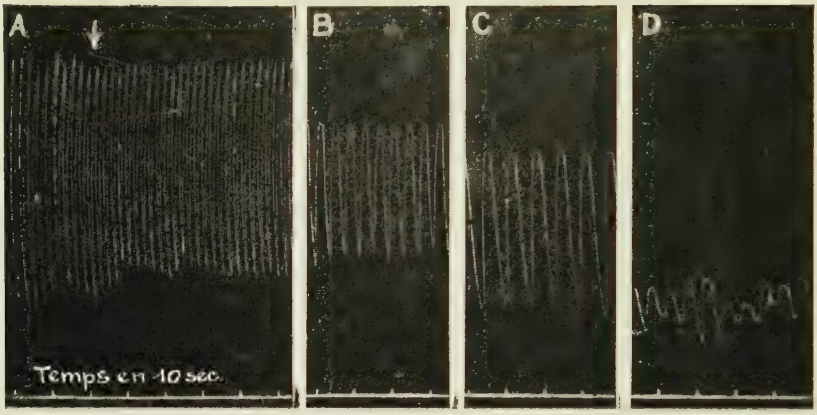
Le lavage restitue à la fibre sa contractilité initiale.

Appliqué à de très fortes concentrations (2 mg), le « 53-11 C » provoque une chute brutale de l'amplitude qui peut être réduite au tiers de sa valeur initiale (graphique n° 5). L'effet chonotrope est nul.

Après lavage, les contractions reprennent presque normalement, quoique avec une amplitude diminuée.

Graphique n° 4

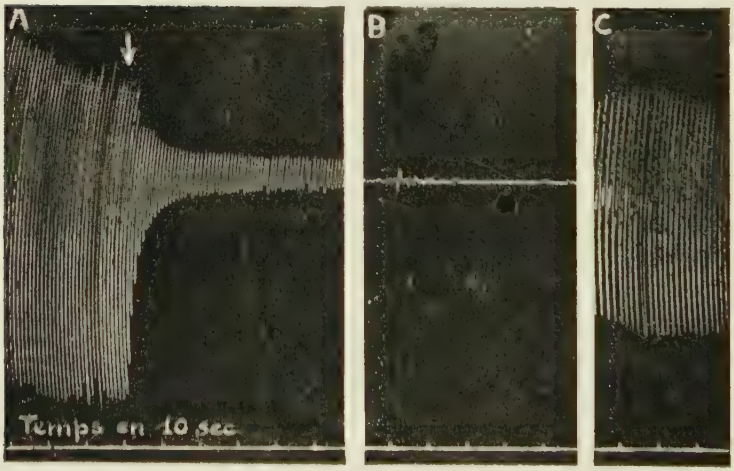
CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE



En A ↓ : application de 50 γg de « 53-11 C ».
Entre A et B : 12 minutes.
Entre B et C : 45 minutes.

Graphique n° 5

CŒUR ISOLÉ DE GRENOUILLE



En A ↓ : application de 2 mg de « 53-11 C ».
Entre C et D : 3 heures.
En C : 8 minutes après lavage.

3) Conclusions.

Ces résultats expérimentaux nous permettent de constater qu'à petites doses :

— l'action tonotrope est modérément positive;

— l'action chronotrope est négative;

— l'action inotrope, négative, se manifeste déjà à de petites concentrations et elle est d'autant plus importante et rapide que la concentration étudiée est plus forte.

Après lavage, la reprise des battements cardiaques s'observe généralement.

VI. — Action du « 53-11 C » sur l'appareil cardio-vasculaire.

Les effets cardio-vasculaires du « 53-11 C » ont été appréciés chez le Lapin et chez le Chien (administration intra-artérielle ou intraveineuse, en solution aqueuse amenée à un pH voisin de 7).

L'effet dominant est une hypotension : elle est nette, et les faibles doses, ainsi 0,01 g/kg, la démontrent déjà; mais elle est transitoire. Avec des doses supérieures, elle s'affirme :

— 0,02 g/kg donne un fléchissement de la pression carotidienne de 2 à 3 cm Hg.

— 0,08 g/kg provoque un fléchissement de la pression carotidienne de 3 à 4 cm Hg.

Mais après quelques minutes (1 à 4), la pression remonte à nouveau en palier à un niveau égal ou à peine légèrement inférieur au niveau initial.

Simultanément, la respiration est accélérée et amplifiée.

Ces effets ont été analysés chez le Chien : 7 animaux ont été mis en expérience.

1°) L'injection intra-fémorale à contre-courant et l'enregistrement simultané des pressions carotidienne et fémorale récurrente, selon une technique inspirée de Nolf, nous permet d'observer la précocité de l'hypotension périphérique (graphique n° 6).

$$\text{Le rapport } \frac{\text{pression fémorale récurrente}}{\text{pression carotidienne}}$$

normalement de l'ordre de 0,5 s'amenuise considérablement. Ainsi, chez le Chien n° 3, sous l'effet d'une dose de 0,05 g/kg de « 53-11 C », la valeur de ce rapport subit les fluctuations suivantes :

1er essai	R.	2e essai	R.
Avant l'injection	0,48	Avant l'injection	0,44
A la fin de l'injection (50")	0,46	A la fin de l'injection (40")	0,42
Après 3'	0,21	Après 1' 30	0,23

Le « 53-11 C » provoque donc une sensible vasodilation périphérique.

2°) L'hypotension acétylcholinique (injection intraveineuse de 1 γ d'acétylcholine par kg/chien) est légèrement amplifiée (graphique n° 7) par le « 53-11 C » qui pourrait donc, à ces doses de l'ordre du cg/kg, se révéler légèrement parasympathicotonique. Mais la section des pneumogastriques, accompagnée d'une injection de sulfate d'atropine (le système parasympathique est ainsi mis hors de cause) ne supprime pas l'hypotension : elle ne fait que l'atténuer légèrement (graphique n° 8).

Ainsi, chez le Chien n° 3 :

Affaissement, en cm Hg, sous l'effet de 0,02 g de « 53-11 C » par kg :

	de la press. carot.	*de la press. fém. récur.*
Avant section des X	3,6	2,4
Après section des X et atropine	2,8	1,8

L'hypotension observée sur l'animal normal pourrait donc, en partie, s'expliquer par une stimulation vagale, mais l'importance de ce facteur, du moins à ces doses, ne nous apparaît pas considérable.

3°) Cette exclusion du parasympathique a permis de préciser que le « 53-11 C », à ces doses, n'est pas sympatholytique. Chez un animal ainsi préparé, la réponse hypertensive réflexe au pincement temporaire des carotides primitives (OC) revêt une intensité pratiquement égale avant et après administration de « 53-11 C » (graphique n° 9).

Élévation de la pression, en cm Hg, sous l'effet de l'occlusion des carotides (OC) :

	En 15"	*En* 30"	*En* 40"
Avant « 53-11 C »	3,3	4,6	4,5
Après « 53-11 C »	3,6	4,3	4,7

De même, l'hypertension adrénalinique n'est sensiblement pas perturbée.

4°) Pour éliminer complètement toute intervention du système nerveux autonome, la section des vagues au cou et l'administration

d'atropine sont suivies de l'injection de chlorhydrate de chlorpromazine : 1 mg/kg (qui met ainsi hors de cause, également, le sympathique). Dans ces conditions, le « 53-11 C » provoque une hypotension aussi importante qu'avant la chlorpromazine (graphique n° 10).

— avant la chlorpromazine : le « 53-11 C », à la dose de 0,03 g/kg, détermine un affaissement de la pression carotidienne de 3,9 cm Hg (en 30") ;

— après la chlorpromazine : le « 53-11 C », à la dose de 0,03 g/kg, détermine un affaissement de la pression carotidienne de 3,7 cm Hg (en 30").

5°) Vraisemblablement, ces doses ne provoquent pas d'atteinte bulbaire sérieuse car les centres respiratoires en particulier conservent leur excitabilité : l'accélération respiratoire concomitante de l'hypotension, l'amplification de la respiration, sous l'effet de l'occlusion des carotides, en témoignent (graphique n° 9).

6°) Le « 53-11 C » développe aussi, en fait, une action cardiaque. L'enregistrement des mouvements auriculaires et ventriculaires du cœur mis à nu démontre une bradycardie antérieure, même à l'hypotension, et cela, aussi, chez l'animal à vagues sectionnés (graphique n° 11). Les électrocardiogrammes vérifient ces faits et, sous l'influence des fortes doses (0,10 g/kg), l'intervalle Q-T subit un allongement que l'on pourrait rapprocher de celui provoqué par des substances telles la quinidine, la procaïnamide (graphique n° 12) ; donc, effet chronotrope négatif, allongement de la systole ventriculaire (et ainsi de la période réfractaire).

Les manifestations cardio-vasculaires provoquées par ces doses de « 53-11 C » paraissent donc relever de divers facteurs : vasodilatation périphérique, légère action parasympathicotonique et action cardiaque directe.

Nous donnons ci-après le détail des résultats obtenus sur les différents animaux qui nous ont permis d'étudier l'action cardio-vasculaire de notre produit.

LAPIN N° 1. — 4 kg. Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg, intraveineux).
— Inscription de la pression carotidienne droite.
— Canule trachéale (enregistrement de la respiration).

Administration intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,05 g/kg (en deux minutes, solution à 5 %) :

Pas de forte perturbation tensionnelle.

Administration intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,12 g/kg (en trois minutes, solution à 5 %) :

Peu de modifications.

LAPIN N° 2. — 4 kg. Anesthésié au pentobarbital.

— Inscription de la pression carotidienne droite.
— Canule trachéale.

Administration intraveineuse (en une minute) de « 53-11 *C* » :

0,08 g/kg : hypotension,
0,10 g/kg : —

LAPIN N° 3. — 4,1 kg. Anesthésié au pentobarbital.

— Inscription de la pression carotidienne droite.
— Canule trachéale.

Perfusion intraveineuse lente (en dix minutes) de « 53-11 *C* » :

0,25 g/kg (solution à 8 %) :

Bien toléré.

CHIEN N° 1. — ♂, 11,8 kg.

— Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg, intraveineux).
— Incription de la pression carotidienne droite.
» de la pression fémorale récurrente droite.
— Canule trachéale; pour enregistrement de la respiration.

Injection intrafémorale à contre-courant de « 53-11 *C* » :

0,04 g/kg (en 50 secondes, solution à 10 %) :

Hypotension à la carotide et à la fémorale.

Injection intrafémorale à contre-courant de « 53-11 *C* » :

0,08 g/kg (en deux minutes, solution à 20 %) :

Forte hypotension carotidienne et fémorale.

CHIEN N° 2. — ♂, 11,4 kg.

— Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg intraveineux).
— Inscription de la pression carotidienne droite.
» » fémorale récurrente droite.
— Canule trachéale pour enregistrement de la respiration.

Injection intrafémorale à contre-courant de « 53-11 *C* » :

0,05 g/kg (en une minute, solution à 10 %) :

Hypotension qui rétrocède après 6 minutes.

Essai renouvelé deux fois : résultat identique.

CHIEN N° 3. — ♂, 7 kg.

— Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg intraveineux).
— Inscription de la pression carotidienne droite.
» » fémorale récurrente droite.
— Canule trachéale pour enregistrement de la respiration.

Injection intrafémorale à contre-courant de « 53-11 *C* » :

0,05 g/kg (en 50 secondes, soit 5 ml d'une solution à 7 %, pH 7) :

— Phase préliminaire de légère hypertension à la carotide et de début d'hypotension à la fémorale; puis hypotension carotidienne et hypotension fémorale récurrente accusée.

— Valeurs des rapports :

$$\frac{\text{Pression fémorale récurrente}}{\text{Pression carotidienne}}$$

Avant l'essai = 0,48;
A la fin de l'injection = 0,46;
Trois minutes après le début de l'injection = 0,21;
Après 6 minutes environ = 0,38
(la vasodilatation périphérique est encore décelable).
— ECG : Bradycardie durable.

Injection intrafémorale à contre-courant de « 53-11 *C* » :

0,05 g/kg (en 40 secondes) :

Mêmes résultats : hypotension.

— Valeur des rapports :

$$\frac{\text{Pression fémorale récurrente}}{\text{Pression carotidienne}}$$

Avant l'essai = 0,44;
A la fin de l'injection = 0,42;
Une minute et demie après le début de l'injection = 0,23.
— E.C.G. : bradycardie.

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,01 g/kg (en une minute, soit 2 ml de solution à 3,5 %, pH 7) :

Légère hypotension carotidienne qui disparaît après 3 minutes.
Hypotension fémorale récurrente qui disparaît après 6 minutes.
Légère accélération et amplification respiratoires.

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,02 g/kg (en quarante secondes, soit 4 ml d'une solution à 3,5 %, pH 7) :

Hypotension carotidienne;
Hypotension fémorale récurrente plus tardive.

	Pres. carot. (en cm Hg)		*Pres. fémor. récur.*	
Avant l'injection.....	11	Affaissement : 3,6	5,4	Affaissement : 2,4
1' après le début d'inj.	74		3	

Accélération respiratoire et amplification.

— Section au cou des deux pneumogastriques.
— Injection intraveineuse de sulfate d'atropine : 0,5 mg/kg.

Injection intraveineuse de sulfate d'atropine : 0,5 mg/kg (en tous points identique à la précédente) :

Hypotension carotidienne;
Hypotension fémorale récurrente droite.

	Press. carot. (en cm Hg)		*Press. fémor. récurr.* (cm Hg)	
Avant l'injection.....	12,4	Affaissement :	4,4	Affaissement :
1' après début de l'inj.	9,6	2,8	2,6	1,8

Accélération et amplification des mouvements respiratoires.

CHIEN N° 4. — ♀, 9 kg.

— Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg intraveineux).
— Inscription de la pression carotidienne droite.
— Inscription de la pression fémorale récurrente droite
— Canule trachéale pour enregitrement de la respiration.

Injection intrafémorale à contre-courant de « 53-11 *C* » :

0,02 g/kg (en 15 secondes, 3,6 ml de solution à 5 %, pH 7) :

— Hypotension fémorale récurrente plus durable qu'hypotension carotidienne.

— Respiration accélérée.

— ECG : bradycardie.

Injection intrafémorale à contre-courant de « 53-11 *C* » :

0,01 g/kg (en 15 secondes, 1,8 ml de solution à 5 %, pH 7) :

— Réactions de même nature, mais moins intenses.

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,01 g/kg (en 5", 1,8 ml de solution à 5 %, pH 7) :

— Hypotension carotidienne soutenue;
— Hypotension fémorale plus tardive;
— Respiration très accélérée.

Injection intraveineuse d'adrénaline : 1 γ/kg :

— Réponse hypertensive nette.

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » (en 5") : 0,01 g/kg :

— Réponses tensionnelles habituelles;

— Respiration accélérée et considérablement amplifiée.

Injection intraveineuse d'adrénaline : 1 γ/kg :

— Réponse aussi intense que précédemment, mais plus lente à s'affirmer.

Nouvel essai d'injections : { adrénaline : 1 γ/kg ; « 53-11 C » : 0,01 g/kg ; adrénaline : 1 γ/kg

— Résultats identiques.

Injection intraveineuse d'acétylcholine : 1 γ/kg :

— Hypotension : chute de la pression carotidienne de 4,2 cm Hg.

Injection intraveineuse de « 53-11 C » : 0,01 γ/kg.

Injection intraveineuse d'acétylcoline : 1 γ/kg :

— Hypotension légèrement accrue : affaissement de la pression carotidienne de 5 cm Hg.

CHIEN N° 5. — ♀, 21 kg.

— Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg intraveineux).
— Respiration artificielle.
— Cœur suspendu : enregistrement des mouvements auriculaires et ventriculaires.
— Enregistrement de la pression carotidienne droite.

Injection intraveineuse, en 5", *de* 2 *ml d'une solution à* 10 % *de* « 53-11 *C* », pH 7, soit : 0,01 g/kg :

	Rythme cardiaque	*Press. carotid. moy.*
Avant l'injection	140	7,4
30" après fin d'injection	126	
40" après fin d'injection	114	5,8
45" après fin d'injection	122	
50" après fin d'injection	122	
55" après fin d'injection	126	

Injection intraveineuse, en 15", *de* « 53-11 *C* » : 0,02 g/kg :

	Rythme cardiaque	*Press. carotid. moy.*
Avant l'injection	132	7,6
45" après fin d'injection	116	
50" après fin d'injection	114	
55" après fin d'injection	117	6,2
1' après fin d'injection	121	

Injection intraveineuse, en 15", *de* « 53-11 *C* » : 0,02 g/kg :

	Rythme cardiaque	*Press. carotid. moy.* (cm Hg)
Avant l'injection	110	6,4
10" après fin d'injection	99	
15" — —	99	
20" — —	99	
25" — —	100	
30" — —	104	5
35" — —	108	
40" — —	110	

Injection intraveineuse, en 10'', *de* « 53-11 *C* » : 0,02 g/kg :

	Rythme cardiaque	*Press. carotid. moy.* (cm Hg)
Avant l'injection	110	6,2
15'' après fin d'injection	102	
20'' — —	98	
25'' — —	98	
30'' — —	102	
35'' — —	102	4,8
40'' — —	100	

(La pression carotidienne redevient à peu près normale 70'' après la fin de l'injection).

Les effets cardiaques et tensionnels provoqués par « 53-11 C », bien qu'estompés après quelques minutes, ne permettent tout de même pas, dans cette série d'essais assez rapprochés, un rétablissement complet du rythme cardiaque : il se démontre donc une certaine persistance des effets, d'où une pression peu à peu réduite et un rythme cardiaque plus lent.

La section des X apportera des modifications : sensible augmentation de la pression et accélération du rythme, ce qui permettra de mettre bien en évidence, dans ces conditions également, les effets du « 53-11 C ».

— Section des deux pneumogastriques.
— Injection intraveineuse de sulfate d'atropine, 0,5 mg/kg chien.

Injection intraveineuse, en 10'', *de* « 53-11 *C* » : 0,02 g/kg chien (4 ml solution à 10 %, pH 7).

	Rythme cardiaque	*Press. Carotid. moy.* (en cm Hg)
Avant l'injection	126	7,8
Pendant l'injection	126	
5'' après fin d'injection	122	
10'' — —	122	
15'' — —	122	
20'' — —	118	
25'' — —	110	
30'' — —	110	
35'' — —	114	6,2
40'' — —	114	
45'' — —	114	
50'' — —	114	
55'' — —	114	
2' — —	112	
4' — —	122	

CHIEN N° 6. — ♀, 13,2 kg.

— Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg intraveineux).
— Inscription de la pression carotidienne droite.
— Canule trachéale pour enregistrement de la respiration.

Injection intraveineuse d'acétylcholine : 1 γ/kg :

— Affaissement de la pression carotidienne de 7 cm Hg.

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,01 g/kg (en 3", 2 ml d'une solution à 6,5 %, pH 7) :

Après 10", hypotension légère, fugace (environ 20") :
— Respiration accélérée.

Injection intraveineuse d'acétylcholine : 1 γ/kg (70" après l'injection de « 53-11 C », lorsque la pression est revenue en palier, pratiquement à son niveau initial) :

— Affaissement de la pression carotidienne, plus marquée que précédemment : 8 cm Hg.

Injection intraveineuse d'acétylcholine : 1 γ/kg :

— Chute de la pression de 6 cm Hg.

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,01 g/kg :

Légère hypotension transitoire (environ 20") ;
ECG : bradycardie.

Injection intraveineuse d'acétylcholine : 1 γ/kg (60" après le début de l'injection, lorsque la pression s'est à peu près rétablie) :

— Chute de la pression carotidienne de 7 cm Hg.

Injection intraveineuse d'adrénaline : 2 γ/kg :

— Hypertension (représentant 3 cm Hg).

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,01 g/kg (en 3") :

— Toujours légère hypotension.
— ECG.

Injection intraveineuse d'adrénaline : 2 γ/kg :

— Hypertension (dénivellation de 1,5 cm Hg).

Injection intraveineuse d'adrénaline : 2 γ/kg :

— Hypertension (évaluée à 3,4 cm Hg).

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,02 g/kg (en 6") :

— Affaissement de la pression de 3,6 cm Hg durant 30" ;
— ECG : bradycardie.

Injection intraveineuse d'adrénaline : 2 γ/kg :

— Hypertension (2,4 cm Hg).

CHIEN N° 7. — ♂, 17 kg.

— Anesthésié au pentobarbital (25 mg/kg intraveineux).
— Enregistrement de la pression carotidienne droite.
— Canule trachéale pour enregistrement de la respiration.

— Pression carotidienne moyenne : 15 cm Hg.

. *Pincement des carotides primitives* (OC) :

		Press. carot. (cm Hg)	*Ecarts* (cm Hg)
OC	Après 15"	18,6	+ 3,6
	Après 30"	19	+ 4
	Après 40"	19	+ 4

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,02 g/kg (4 ml d'une solution à 8,5 ‰, pH 7, en 6") :

— Hypotension : affaissement de 2,6 cm Hg; en 60" la pression revient à peu près à sa valeur première.

— ECG.

Pincement des carotides primitives (une minute et demie après le début de l'injection de « 53-11 C » lorsque la pression a retrouvé son niveau de 15 cm Hg) :

		Press. carot. (cm Hg)	*Ecarts* (cm Hg)
OC	Après 15"	18	+ 3
	Après 30"	18,3	+ 3,3
	Après 40"	18,7	+ 3,7

— Section des vagues au cou.
- Injection intraveineuse d'atropine : 1 mg/kg.
(la presison carotidienne passe de 13,6 à 14,7 cm Hg).

Pincement des carotides primitives (OC) :

		Press. carot. (cm Hg)	*Ecarts* (cm Hg)
OC	Après 15"	18	+ 3,3
	Après 30"	19,3	+ 4,6
	Après 40"	19,2	+ 4,5

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,04 g/kg (en 15") :

— Hypotension : en 50" la pression s'affaise de 14,1 cm Hg; à 7,9, après 4', elle atteint à nouveau une valeur de 13,6 cm Hg et se maintient en palier.

Pincement des carotides primitives (OC) (dès que ce palier est atteint) :

		Press. carot. (cm Hg)	*Ecarts* (cm Hg)
OC	Après 15"	17,2	+ 3,6
	Après 30"	17,9	+ 4,3
	Après 40"	18,3	+ 4,7

Injection intraveineuse d'adrénaline : 5 γ/kg .

— Forte hypertension.

Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,03 g/kg (en 15") :

	Press. carot. (cm Hg)	
Avant l'injection	13,7	Ecart : 3,9 cm Hg
25" après l'injection . . . . . (hypotension maximale)	9,8	

(Cette hypotension dure pendant 2' environ).

ECG : nette bradycardie.

Injection intraveineuse d'adrénaline : 5 γ/kg :

— Hypertension aussi forte que précédemment.
Injection intraveineuse d'atropine : 0,5 mg/kg
— — de chlorpromazine : 1 mg/kg.

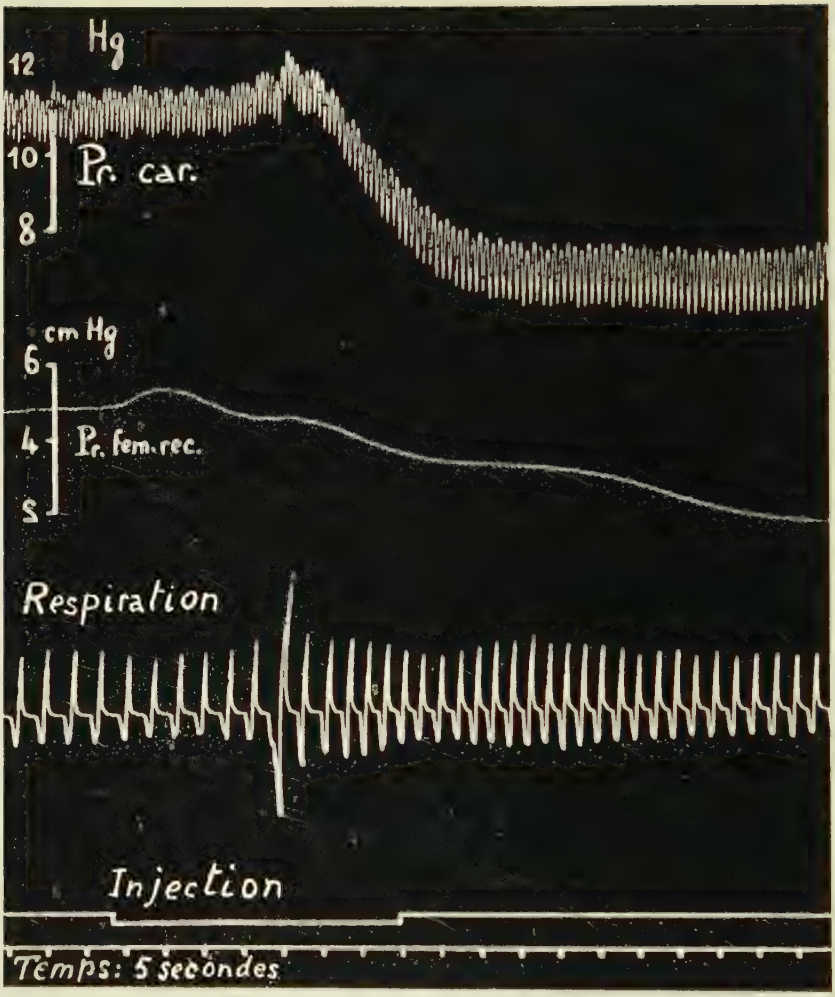
Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,03 g/kg (en 15") :

	press. carot. (cm Hg)	
Avant l'injection	11,1	Ecart : + 3,6 cm Hg
30" après l'injection . . . . . (hypotension maximale)	7,5	

(Cette hypotension persiste pendant 2' environ).

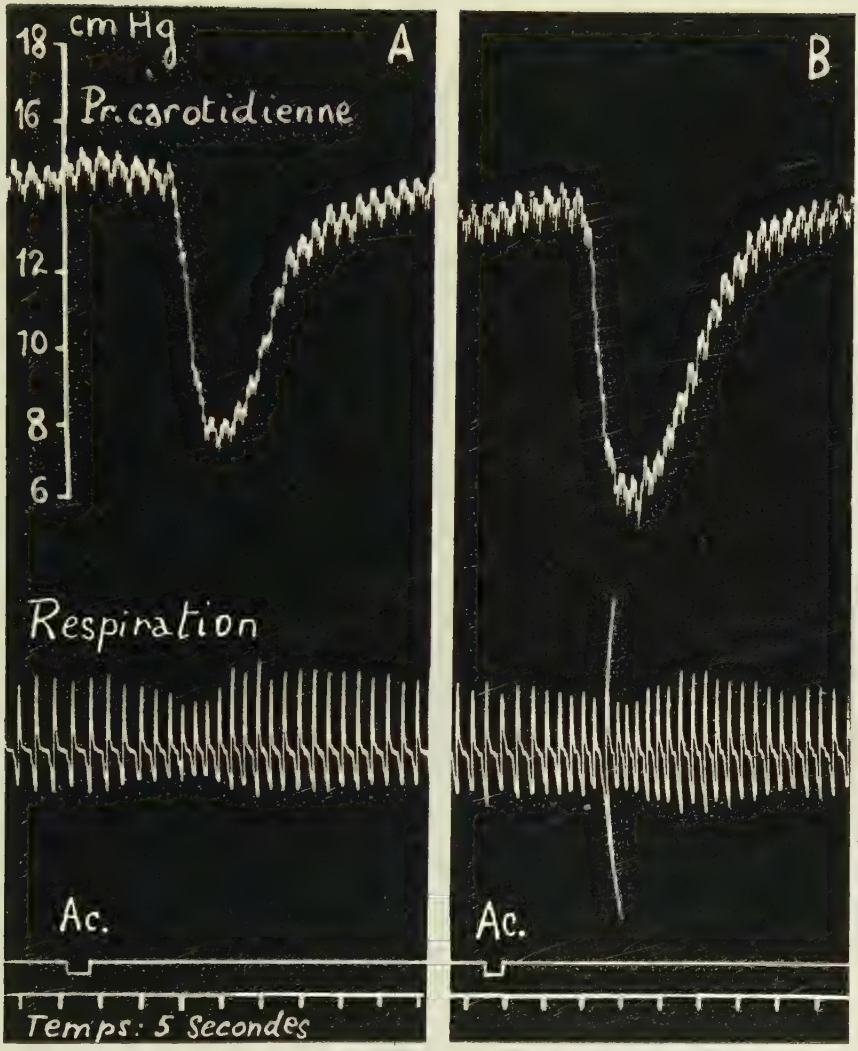
Injection intraveineuse de « 53-11 *C* » : 0,10 g/kg (soit 20 ml en 80") :

— Hypotension profonde (la presion fléchit de 11,5 cm Hg à 6,3 cm Hg, en 80");
— Retour au niveau primitif en quelques minutes;
— ECG : sensible bradycardie.



Graphique n° 6. — Chien n° 5, ♂, 7 kg : enregistrement de la pression carotidienne, de la pression fémorale récurrente, de la respiration.

Injection intra-fémorale de 53-11 C : 0,05 g/kg : précocité de l'hypotension fémorale.

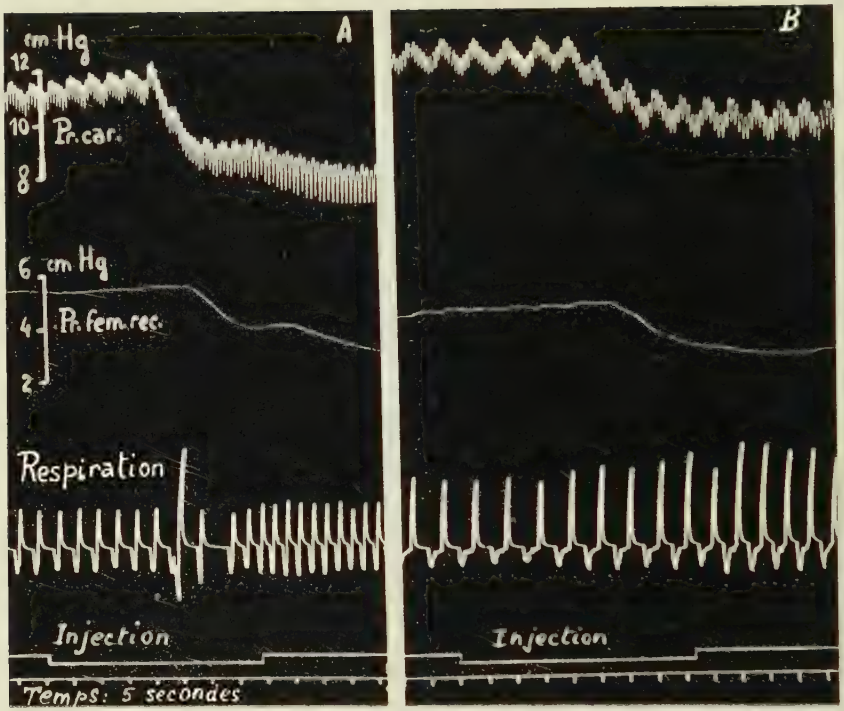


Graphique n° 7. — Chien n° 6, ♀, 13,2 kg : Enregistrement de la pression carotidienne et de la respiration.

— en A : injection intraveineuse d'Acétylcholine = 1 γ/kg; affaissement de la pression carotidienne : 7 cm Hg.

— entre A et B : injection intraveineuse de 53-11 C = 0,01 g par kg.

— en B : acétylcholine = 1 γ/kg; hypotension légèrement plus intense; affaissement de 8 cm de Hg.

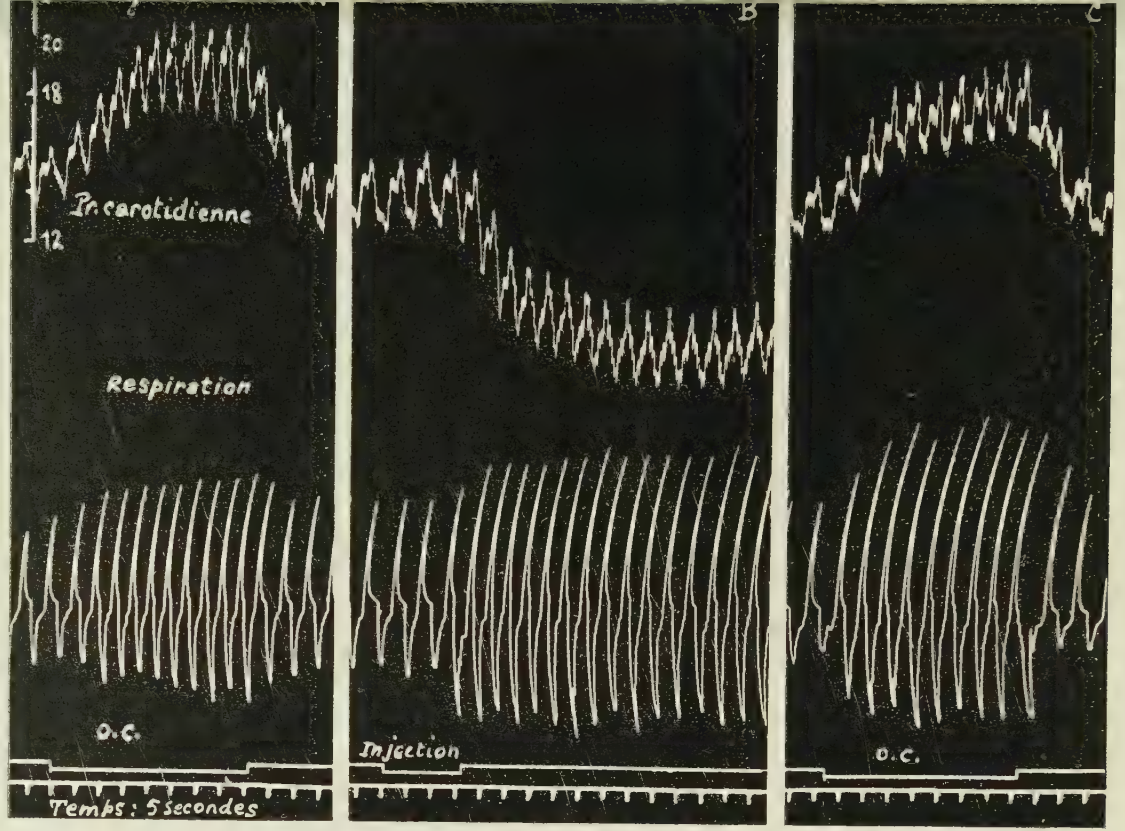


Graphique n° 8. — Chien n° 3, ♂, 7 kg : Enregistrement de la pression carotidienne, de la pression fémorale récurrente, de la respiration.

— en A : injection intraveineuse de 53-11 C (0,02 g/kg), hypotension.

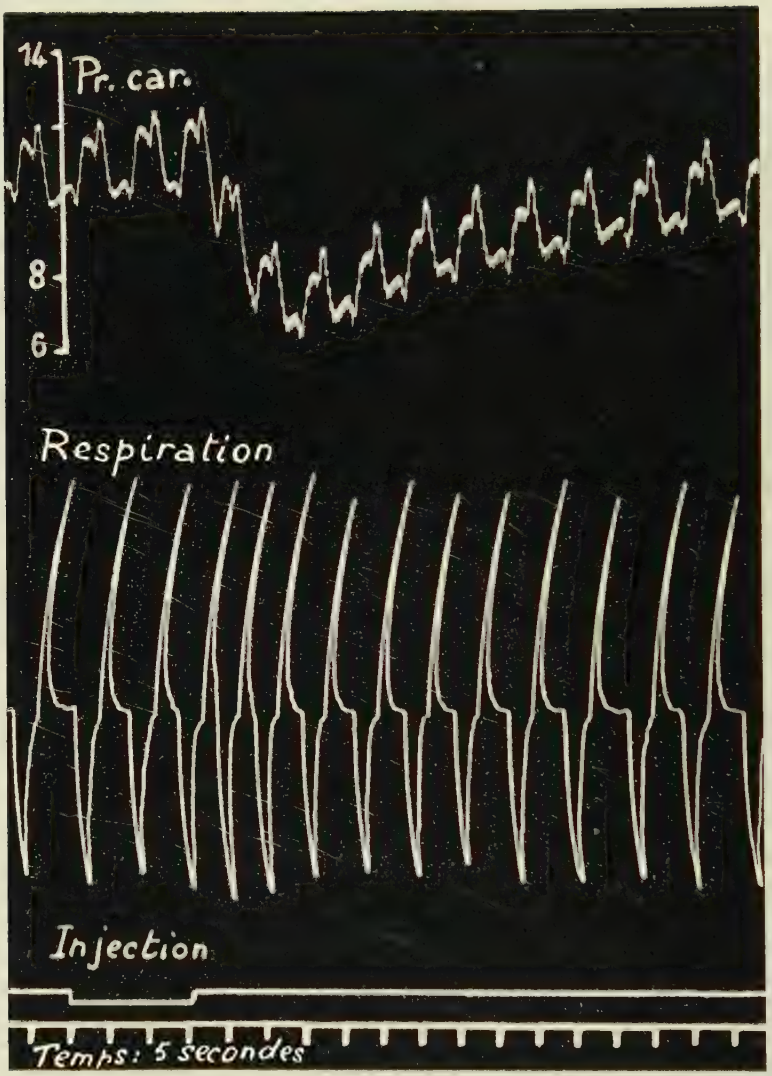
— entre A et B : section des 2 vagues au cou et injection de sulfate d'atropine (0,5 mg/kg).

— en B : injection intraveineuse de 53-11 C (0,02 g/kg), hypotension moins profonde.



Graphique n° 9. — Chien n° 7, ♂, 17 kg : vagues sectionnés et atropine (1 mg/kg). Enregistement de la pression carotidienne et de la respiration.

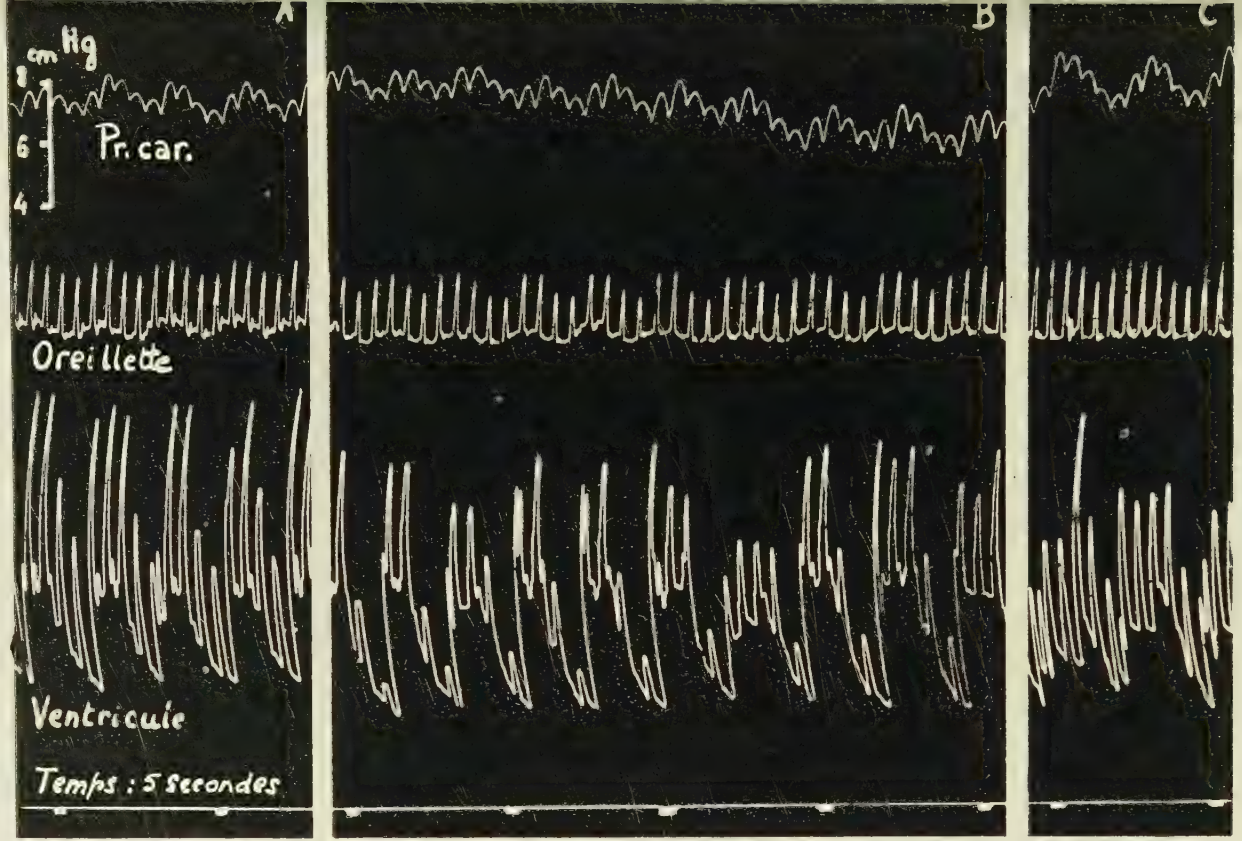
— en A : occlusion des carotides = hypertension.
— en B : injection intraveineuse de 53-11 C de 0,04 g/kg.
— en C : occlusion des carotides = la hausse de la pression atteint sensiblement la même ampleur.



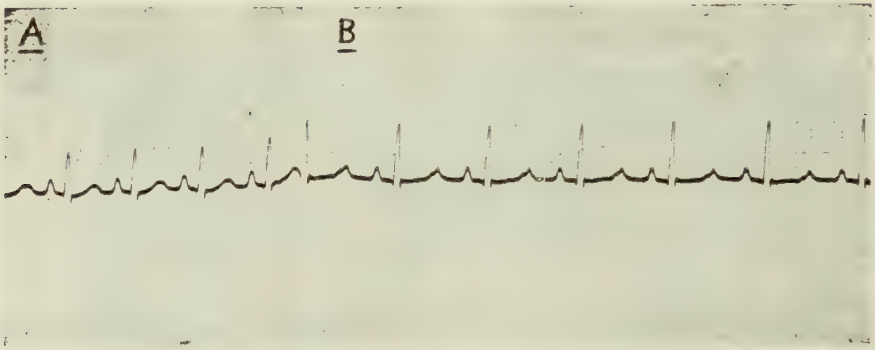
Graphique n° 10. — Chien n° 7, ♂, 17 kg : Vagues sectionnés - atropine - chlorpromazine.

Enregistrement de la pression carotidienne, de la respiration.

Injection intraveineuse de 53-11 C de 0,03 g/kg.



Graphique n° 11. — Chien n° 5, ♀, 21 kg ; cœur in situ. **X** section né. Atropine.
Enregistrement de la pression carotidienne, des mouvements de l'oreillette, du ventricule.
— en **A** : enregistrement préliminaire.
— entre **A** et **B** : injection intraveineuse en 10" de 53-11 **C** (0,02 g/kg).
— en **B** : 20" après l'injection : bradycardie et hypotension.
— en **C** : 4' après l'injection.



Graphique n° 12. — L'intervalle Q-T subit un allongement : effet chronotrope négatif, allongement de la systole ventriculaire.

VII. — Action du « 53-11 C » sur le duodénum isolé de rat.

1) *Principe.*

L'intestin des rongeurs renferme probablement des synapses d'origine parasympathique dont les fibres pré-ganglionnaires sont cholinergiques et dont les fibres post-ganglionnaires sont soit cholinergiques, soit adrénergiques.

Le duodénum isolé de rat, en permettant de caractériser le mécanisme d'action d'un produit (nature des effets, origine et point d'attaque), constitue donc un réactif précieux pour l'étude pharmacodynamique.

La notion de synergie ou d'antagonisme étant d'une importance capitale, nous avons recherché successivement :

1°) l'action sur la motricité intestinale des différentes concentrations de « 53-11 C »;

2°) l'action du « 53-11 C » employé avec d'autres agents pharmacodynamiques.

Nous avons ainsi recherché, dans ce second temps :

a) l'action comparative, aux mêmes concentrations, de la procaïne et du « 53-11 C »;

b) les effets sur le fragment intestinal de l'acétylcholine à la concentration de 10^{-8}, avant et après action du « 53-11 C », puis après lavage;

c) l'action du « 53-11 C » sur le duodénum ésériné, à des concentrations de 100 µg, puis après lavage;

d) l'influence du « 53-11 C » sur l'action spasmogène de l'histamine:

e) l'influence comparative de la procaïne et du « 53-11 C » sur l'action musculotrope du chlorure de baryum.

2) *Technique.*

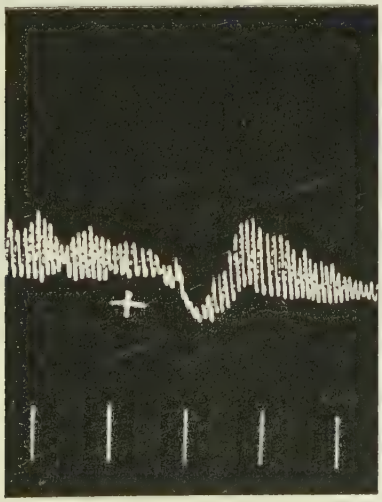
Le rat, à jeun depuis quinze heures, est sacrifié par section des carotides. On incise la paroi abdominale suivant la ligne médiane et on prélève la portion duodénale de l'intestin grêle après l'avoir séparée du mésentère. Un fragment vide est ligaturé par deux fils distants de 2 cm environ. Sectionnée de part et d'autre des fils, l'anse duodénale est fixée par l'un des fils au tube coudé d'arrivée d'air et portée dans une cuve cylindrique contenant du liquide physiologique de survie, maintenu à la température constante de 39° grâce à un bain-marie muni d'un thermostat; l'autre fil est relié au myographe.

3) *Résultats expérimentaux.*

a) Nous avons soumis le fragment de duodénum, maintenu en survie dans 20 cm3 de Tyrode, à l'action de solutions de « 53-11 C » dont les doses étaient comprises entre 5 µg et 2 mg. C'est à la concentration de 10 µg/cm3 que le « 53-11 C » semble atteindre le seuil de son activité pharmacodynamique (graphique n° 13).

A cette concentration on relève, dix secondes après l'application

Graphique n° 13
DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : 10 g/cm3 de « 53-11 C ».

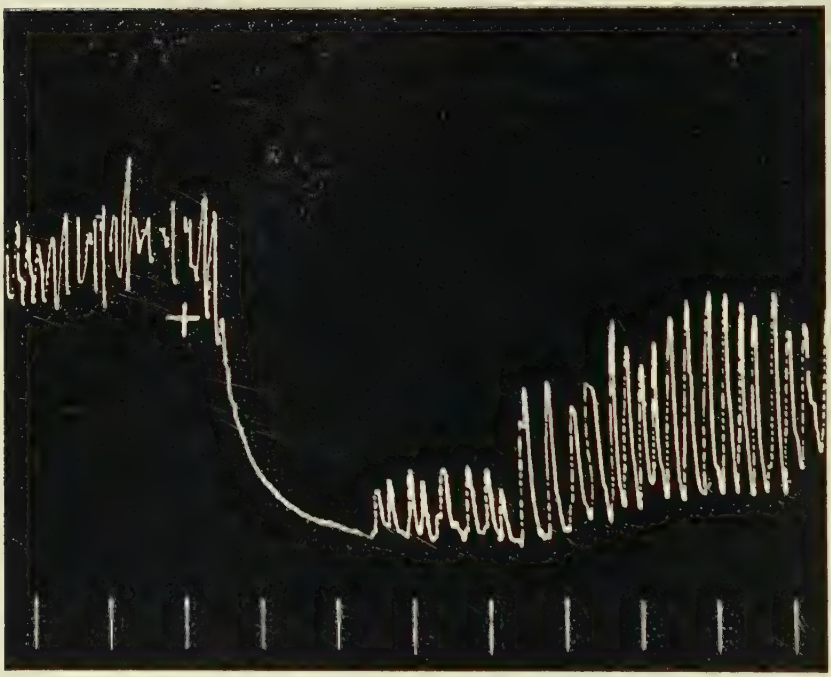
du produit, une action discrètement dépressive, rapidement suivie par une phase modérément tonotrope et inotrope positive.

Aux concentrations plus élevées (100 -- 150 µg/cm3) on note, dix à vingt secondes après l'application du produit, une modification diphasique.

A une courte phase dépressive initiale ne dépassant généralement pas 1-2 minutes, fait suite une phase prolongée de contractions amples à fréquence régulière. Les mouvements intestinaux se maintiennent ainsi 10 à 20 minutes.

Graphique n° 14

DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT

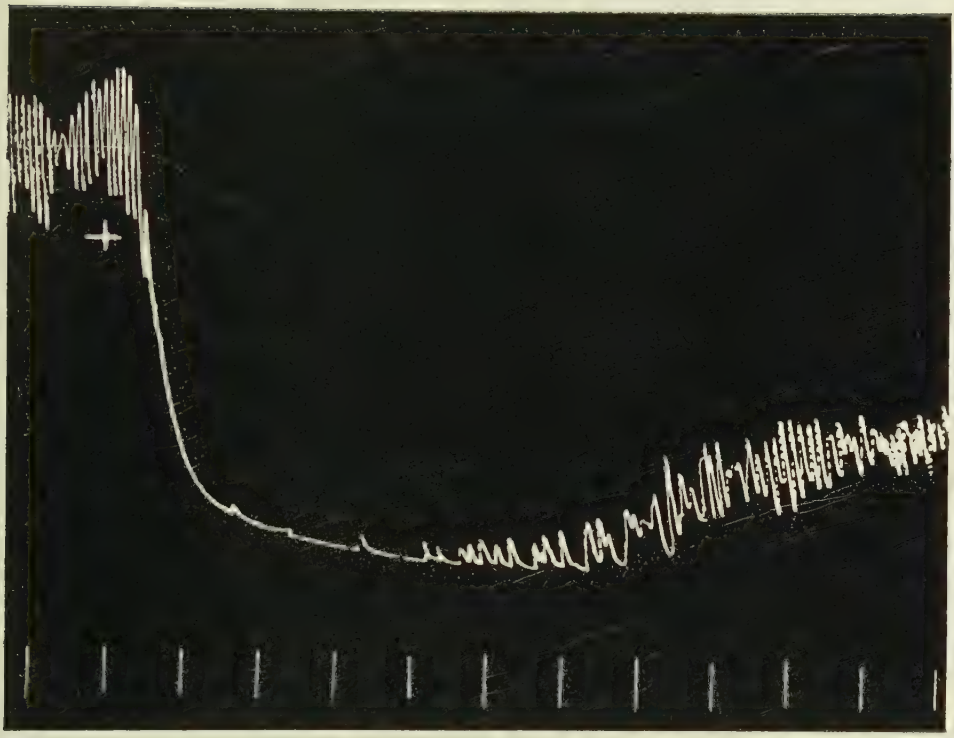


En + : application de 100 µg de « 53-11 C ».

A des concentrations plus élevées (200-300 µg) la phase dépressive devient plus importante et les contractions reprennent spontanément après 2-3 minutes, mais leur amplitude est diminuée, ainsi que la fréquence (graphique n° 15).

Graphique n° 15

DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : application de 200 µg de « 53-11 C ».

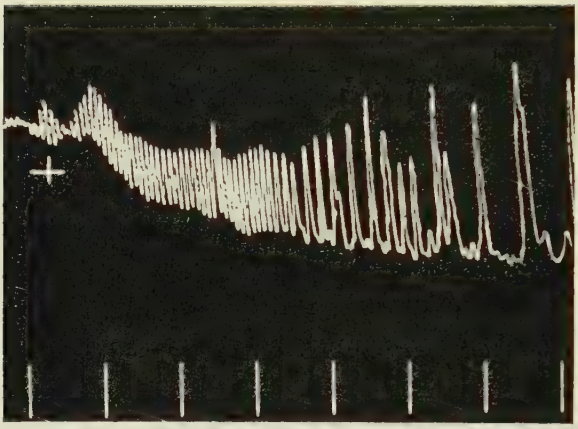
A des doses plus fortes (500 µg - 1 mg/cm3), on assiste à l'arrêt immédiat des contractions, avec une phase dépressive importante et irréversible.

Les mouvements reprennent faiblement après lavage.

b) Les propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de procaïne étant classiquement connues depuis les travaux de R. HAZARD, nous avons pensé intéressant de comparer les mêmes conditions expérimentales, c'est-à-dire sur le même duodénum de rat et aux mêmes concentrations, l'action du « 53-11 C » avec la sienne. L'activité des deux produits a été trouvée sensiblement voisine.

Graphique n° 16

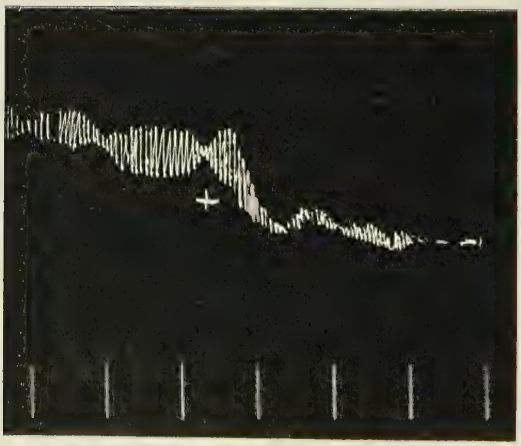
DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : 50 µg de chlorhydrate de Procaïne

Graphique n° 17

DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



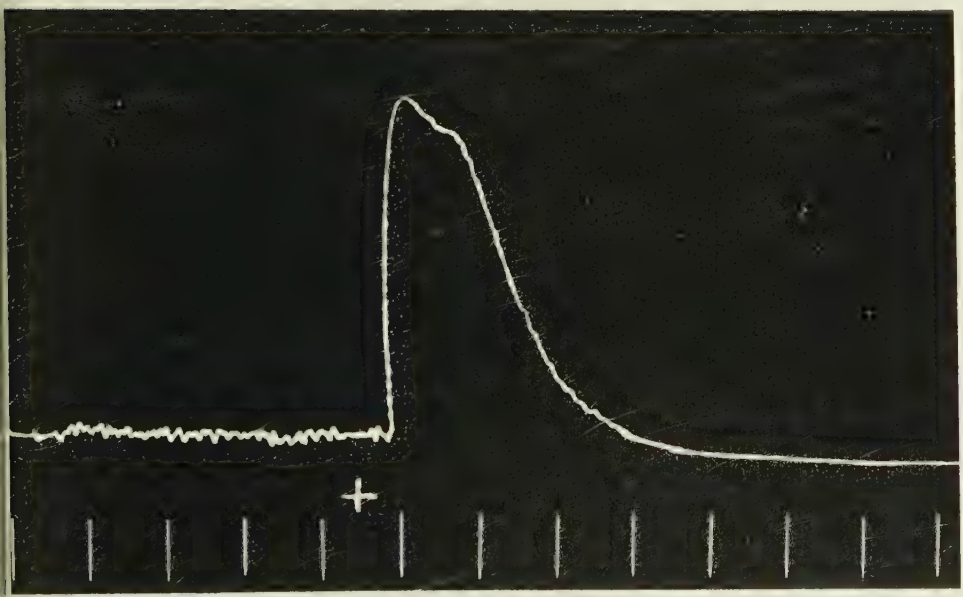
En + : 100 µg de chlorhydrate de Procaïne

c) Les propriétés de l'acétylcholine offrant un autre point de référence, nous avons, dans une autre série d'expérimentations, comparé l'effet contracturant de cette dernière à la concentration de 10^{-7} sans et avec application préalable au milieu de survie de 250 µg de « 53-11 C » (graphiques n° 18-19). Le « 53-11 C » a montré une certaine action modératrice sur la durée et l'amplitude des contractions.

Cette même expérience, reprise avec le chlorhydrate de procaïne, montre un effet anti-acétylcholinique de ce dernier légèrement supérieur à celui du « 53-11 C » (graphique n° 20).

Graphique n° 18

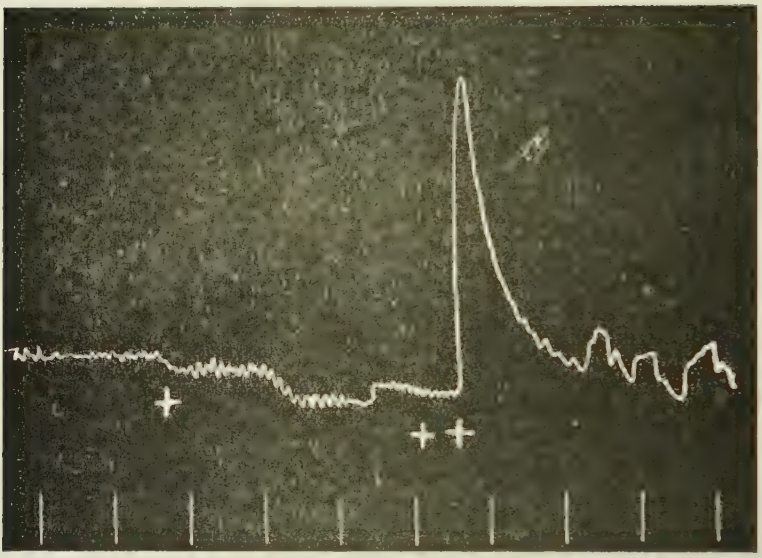
DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : application de 10^{-7} de chlorure d'acétylcholine.
On ne constate aucune reprise des contractions.

Graphique n° 19

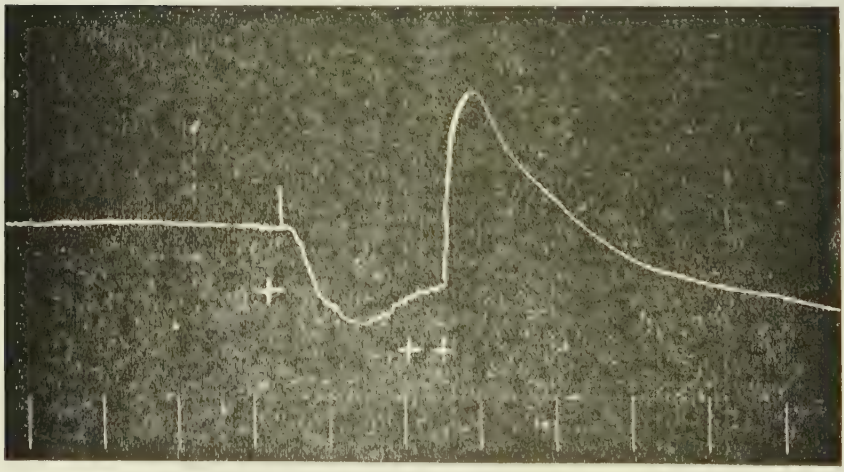
DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : application de 250 µg de « 53-11 C ».
En ++ : application de 10^{-7} de chlorure d'acétylcholine.
On constate une reprise des contractions irrégulières.

Graphique n° 20

DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



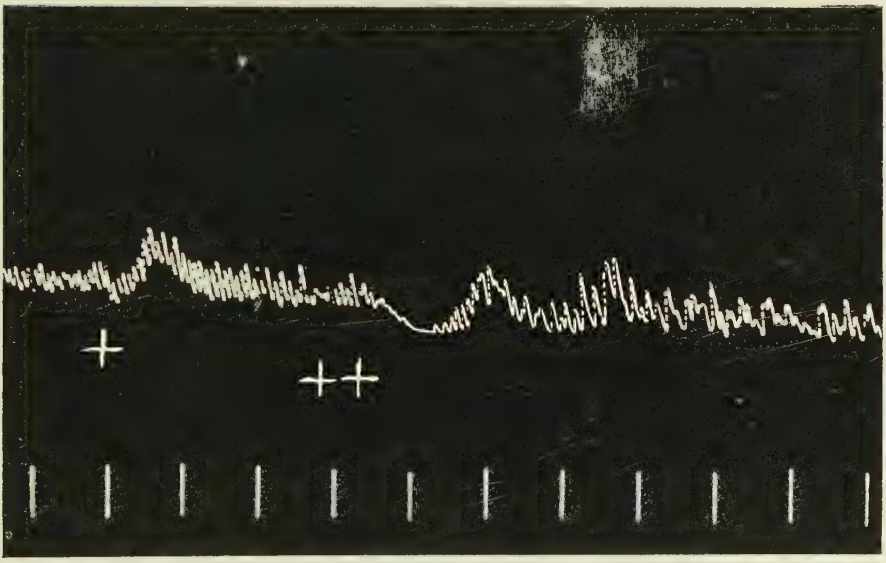
En + : application de 250 µg de chlorydrate de Procaïne.
En ++ : application de 10^{-7} de Chlorure d'acétylcholine.
On ne constate aucune reprise des contractions.

d) L'action du « 53-11 C » sur le duodénum éséríné, à des concentrations de 5 à 20 µg/cm3, a été étudiée selon les techniques de J. Lévy et de E. Michel-Ber (Organes isolés réactifs des excito-gangliomnaires. *Actualités Pharmacologiques*, Paris, 1956).

Nous indiquons ici les résultats (graphiques n° 21 et 22); nous détaillerons plus loin nos conclusions.

Graphique n° 21

Duodénum isolé de rat



En + : 10 µg de sulfate d'Esérine.
En ++ : 100 µg de « 53-11 C ».

e) *L'influence du* « 53-11 *C* » *sur l'action spasmogène de l'histamine* a été étudiée à des concentrations de 100 et 200 µg/cm3.

Nous avons ajouté au milieu de survie (Tyrode) 100 µg/cm3 de « 53-11 C » puis, dix secondes plus tard, 0,5 µg/cm3 d'histamine. Une inhibition partielle de l'effet contracturant de cette dernière est apparue (graphique n° 23).

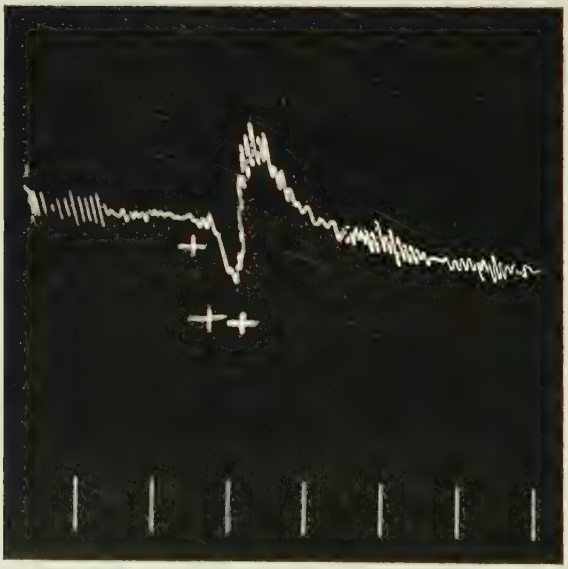
La même expérience, effectuée avec 200 µg/cm3 de « 53-11 C », a montré un renforcement de l'effet antihistaminique (graphique n° 24).

Graphique n° 22

Après lavage du duodénum ésériné.
En + : application de 100 µg de « 53-11 C ».

Graphique n° 23

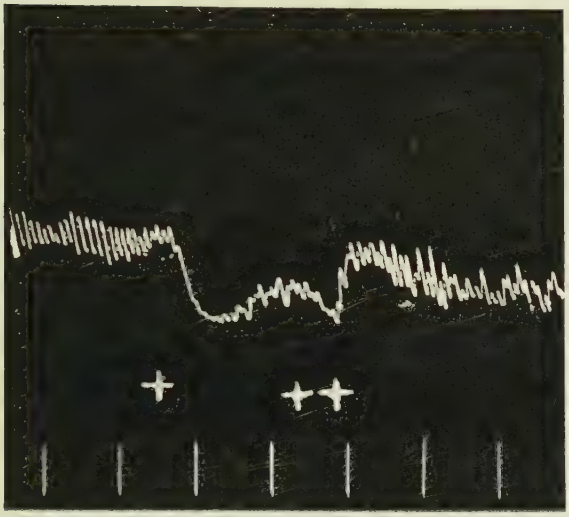
DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : 100 µg de « 53-11 C ».
En ++ : 0,5 µg d'Histamine.

Graphique n° 24

DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : 200 µg de « 53-11 C ».
En ++ : 0,5 µg d'Histamine.

f) *En dehors de l'action spasmolytique neurotrope* agissant sur les fibres lisses en relation avec les terminaisons parasympathiques, nous avons recherché l'effet du « 53-11 C » sur la contracture obtenue sur un organe isolé au moyen d'un poison musculaire, comme le chlorure de baryum, qui s'attaque aux muscles lisses eux-mêmes, quelle que soit leur innervation.

L'administration dans le milieu de survie de 200 µg/cm3 de chlorure de baryum provoque l'effet classique contracturant.

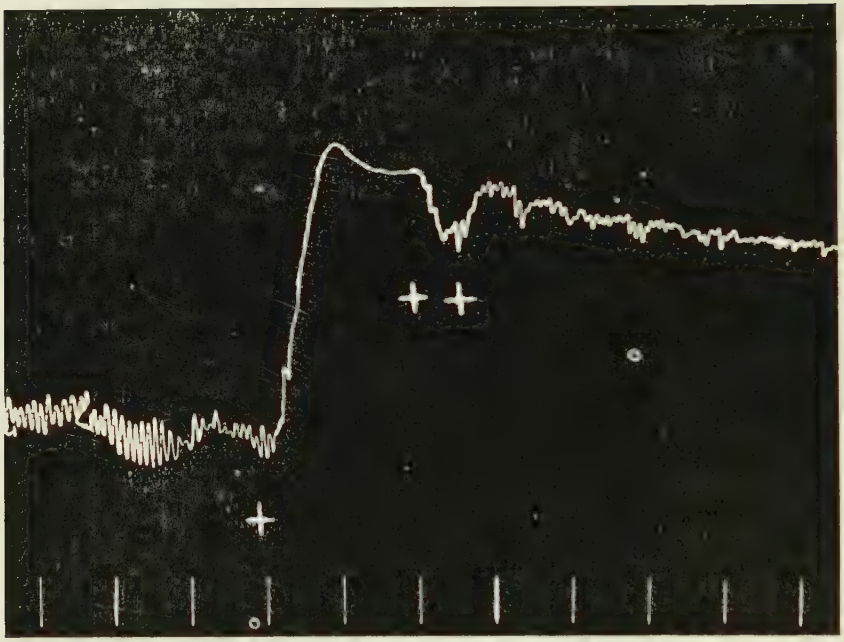
L'application, vingt secondes plus tard, de 200 µg/cm3 de « 53-11 C » provoque une action modérément dépressive avec reprise des contractions (graphique n° 25).

La même expérience, répétée avec 200 µg/cm3 de chlorure de baryum et 200 µg/cm3 de chlorhydrate de procaïne, donne lieu à une action dépressive légèrement plus importante mais sans reprise des contractions (graphique n° 26).

Finalement, la même expérience, répétée avec 100 µg/cm3 de chlorure de baryum et 100 µg/cm3 de « 53-11 C », montre une action spasmolytique franche avec une reprise des contractions rythmiques de plus grande amplitude (graphique n° 27).

Graphique n° 25

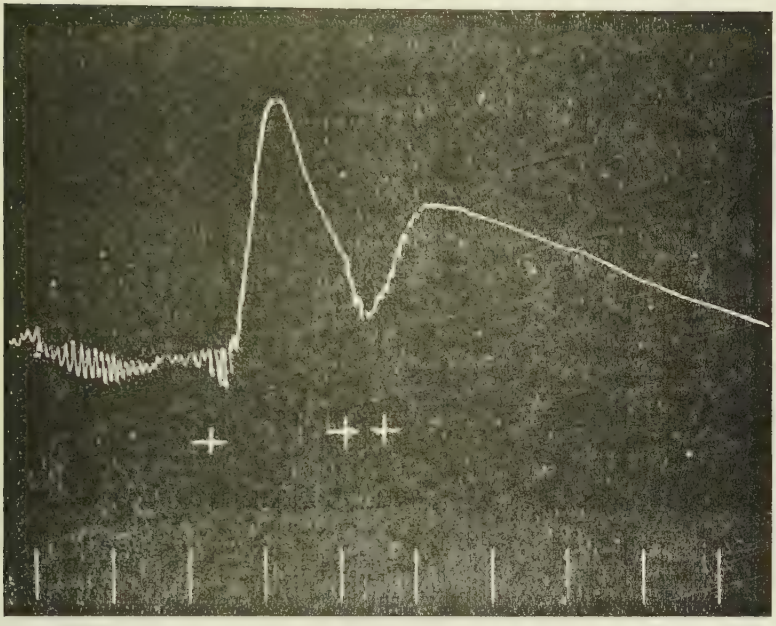
DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : application de 200 µg de chlorure de Baryum.
En ++ : application de 200 µg de « 53-11 C ».

Graphique n° 26

DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : application de 200 µg de chlorure de Baryum.
En ++ : application de 200 µg de chlorydrate de Procaïne.

En résumé :

a) Le « 53-11 C » a, sur les contractions de l'intestin isolé, une action diphasique caractérisée par un effet dépressif suivi d'une reprise spontanée des contractions rythmiques (effets tonotrope et inotrope positifs). L'effet dépressif, modéré aux concentrations de 10 à 50 µg/cm3, augmente aux concentrations supérieures, sans jamais cependant se prolonger au delà de 1-3 minutes et en étant toujours suivi d'une reprise des contractions;

b) L'étude comparative du « 53-11 C » et du chlorhydrate de procaïne a donné des résultats sensiblement voisins:

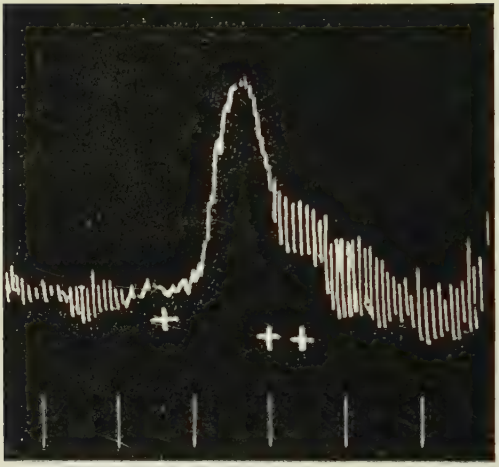
c) L'effet contracturant « neurotrope » de l'acétylcholine est partiellement inhibé par le « 53-11 C »:

d) Sur l'intestin ésériné de rat, l'action du « 53-11 C » est voisine de celle des agents anticholinestérasiques;

e) Le « 53-11 C » inhibe partiellement l'action spasmogène de l'histamine, cet effet étant proportionnel à sa concentration.

Graphique n° 27

DUODÉNUM ISOLÉ DE RAT



En + : application de 100 µg de chlorure de Baryum.
En ++ : application de 100 µg de « 53-11 C ».

f) Le « 53-11 C » possède une action antagoniste sur le chlorure de baryum (poison musculotrope). Son administration fait reprendre les contractions, à l'inverse de ce qui se produit avec la procaïne ou sans autre intervention.

VIII. — EFFET DU « 53-11 C » SUR L'UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE ET DE RATE.

1) *Technique.*

Une femelle non gestante est sacrifiée par section des carotides. On pratique une laparatomie médiane et on sépare avec précaution les cornes utérines du mésentère. La fibre utérine est sectionnée de part et d'autre de deux ligatures distantes d'environ 1 cm. Le fragment isolé est alors fixé par l'un des fils à l'extrémité coudée d'un tube d'arrivée d'air et porté dans une cuve contenant le liquide de survie maintenu à la température de 39°.

Lors de son prélèvement, le muscle utérin est très contracté, il faut donc laisser la corne utérine au repos pendant 45 minutes pour obtenir son complet relâchement avant d'entreprendre l'expérimentation.

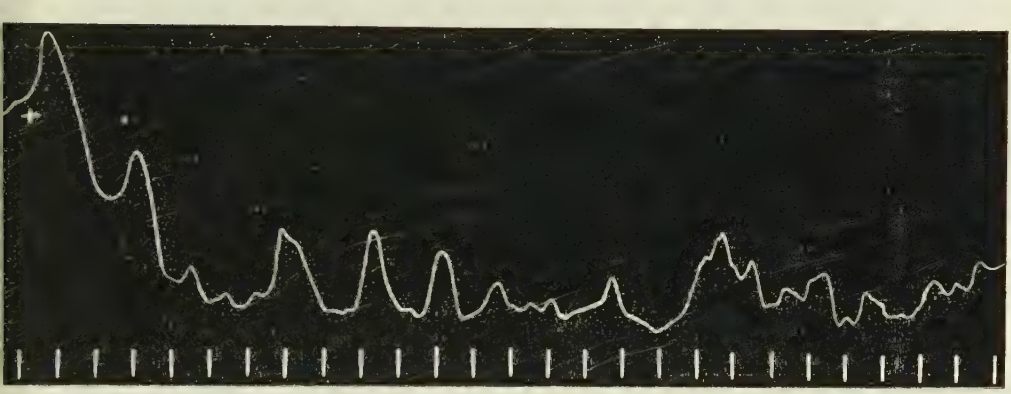
2) *Utérus isolé de cobaye.*

L'action du « 53-11 C » sur la corne utérine de cobaye a été étudiée dans un milieu de survie (Tyrode à 38°) à des concentrations comprises entre 5 µg et 1 mg/cm3.

C'est à la concentration de 10 µg que le « 53-11 C » semble atteindre le seuil de son activité pharmacodynamique.

A la concentration de 20 µg, sur l'utérus de cobaye animé de contractions spontanées, le « 53-11 C » a, après 20 ou 40 secondes, une action dépressive modérée sans arrêt ou modification de la contractilité (graphique n° 28).

Graphique n° 28
UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE



En + : application de 20 µg de « 53-11 C ».

Sur la fibre utérine dépourvue de contractions spontanées, la même dose provoque, dans un premier temps, un relâchement avec des contractions de faible amplitude et, dans un deuxième temps, un effet inotrope et tonotrope positif (graphique n° 29).

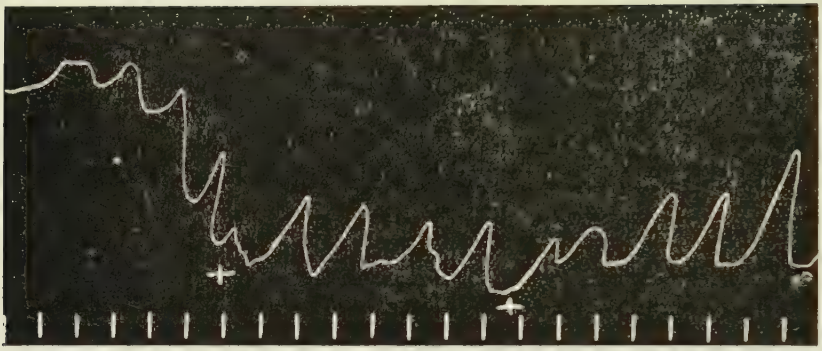
A des concentrations plus importantes (50 à 200 µg), l'action du « 53-11 C » sur l'utérus animé de contractions spontanées se traduit par un premier temps de relâchement important (2 à 3 min.) suivi de la reprise des contractions à une amplitude et à un rythme réguliers.

Sur la fibre utérine dépourvue de contractions spontanées, les mêmes doses provoquent un relâchement important et, dans un deuxième temps, des contractions d'amplitude modérée. Tout au long de ce deuxième temps, l'amplitude reste constante, mais la fréquence des contractions diminue (graphique n° 30).

Après lavage, les contractions reprennent normalement.

Graphique n° 29

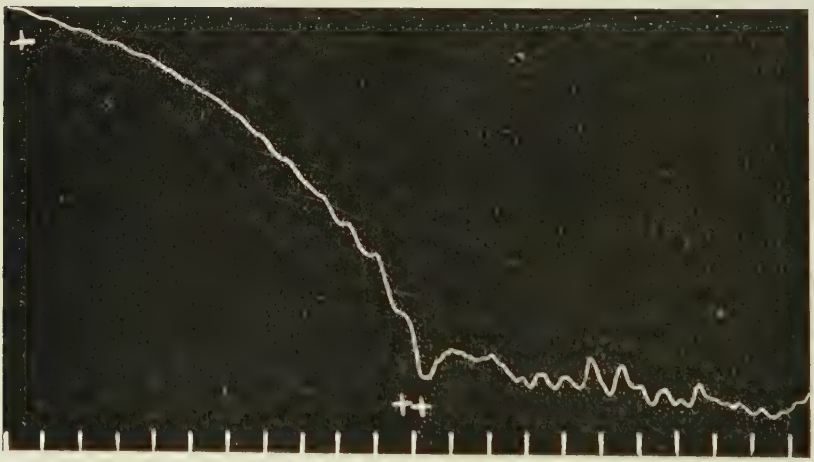
UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE



En + : 20 µg de « 53-11 C ».

Graphique n° 30

UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE

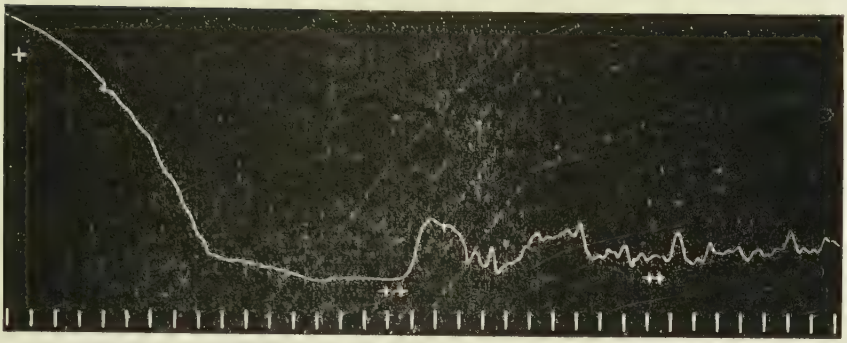


En + : application de 100 µg de « 53-11 C ».
En ++ : application de 200 µg de « 53-11 C »

Aux concentrations très élevées (500 µg/cm3), le « 53-11 C » provoque une diminution du rythme et de l'amplitude des contractions, avec effondrement total du tonus musculaire (graphique n° 31).

Graphique n° 31

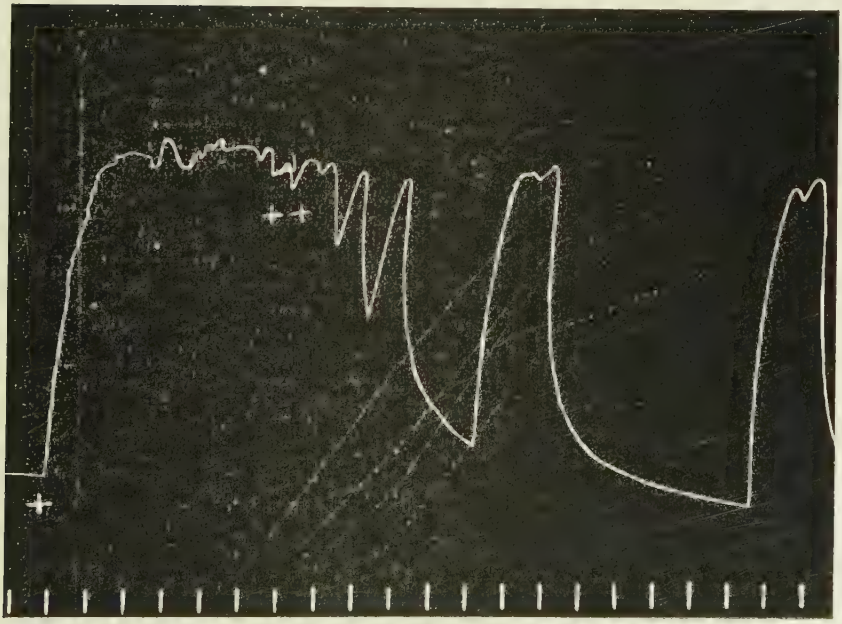
UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE



En + : application de 500 µg de « 53-11 C ».
En ++ : application de 0,5 µg d'histamine.

Graphique n° 32

UTÉRUS ISOLÉ DE COBAYE



En + : application de 0,5 µg d'histamine.
En ++ : application de 100 µg de « 53-11 C ».

L'action anti-histaminique du « 53-11 C » a été testée en ajoutant au milieu de survie (20 cm3 de Tyrode à 38°) une concentration de 0,5 cm3 d'histamine et, tantôt avant, tantôt après, une concentration de 100 à 500 µg/cm3 de « 53-11 C ».

Une application préalable de « 53-11 C » (200 µg) a inhibé l'action de l'histamine. Une application subséquente de « 53-11 C » (100 µg) a provoqué un relâchement de l'effet contracturant de l'histamine et une reprise des contractions (graphique n° 32).

3) *Corne utérine isolée de rate.*

Une concentration de 50 µg/cm3 de « 53-11 C » provoque, après 1-2 minutes, un effet tonotrope et inotrope négatif.

4) *Conclusions.*

Le « 53-11 C », aux doses comprises entre 20 et 100 µg, exerce une action diphasique sur l'utérus isolé de cobaye.

Dans la première phase, il se produit un relâchement du tonus et une diminution de l'amplitude des contractions proportionnellement à la concentration de « 53-11 C » et, dans la seconde, une reprise des contractions d'amplitude sensiblement égale (action chronotrope, inotrope et tonotrope positive). La fréquence de ces contractions diminue après 10 à 15 minutes. Cette double action se vérifie également sur l'utérus dépourvu de contractions spontanées.

Le lavage restitue à la fibre utérine sa motricité initiale.

A fortes doses (200 µg), le « 53-11 C » provoque une chute totale du tonus musculaire. Les contractions reprennent en partie après lavage.

Le « 53-11 C » possède également un faible pouvoir anti-histaminique.

IX. — Conclusions générales de l'etude sur organes isolés.

Les recherches effectuées sur organes isolés ont montré :

1°) que le « 53-11 C », à des concentrations comprises entre 20 et 100 µg/cm3, provoque sur le ventricule d'Helix Aspersa et sur le cœur de grenouille une diminution de l'amplitude et un ralentissement du rythme des contractions analogues à ceux qui sont provoqués par la quinidine et les agents anticholinestérasiques.

2°) que les manifestations cardio-vasculaires provoquées par le « 53-11 C » relèvent de différents facteurs :

— vasodilatation périphérique;
— légère action parasympathicotonique;
— action cardiaque directe.

3°) que le « 53-11 C » exerce sur le système nerveux autonome une activité amphomimétique : spasmolytique dans une première phase de courte durée, et cholinergique d'intensité moyenne dans la seconde.

CHAPITRE II

Mesure de l'activité anesthésique locale

I. — PRINCIPE.

Pour déterminer un éventuel pouvoir anesthésique du « 53-11 C », nous avons étudié l'anesthésie des terminaisons nerveuses (anesthésie terminale) et l'anesthésie des fibres nerveuses (anesthésie de conduction).

II. — ANESTHÉSIE TERMINALE.

1) *Technique.*

Nous avons utilisé la technique de J. RÉGNIER consistant dans l'appréciation du réflexe oculo-palpébral.

Dans des conditions normales, des contacts avec un crin sur la cornée du lapin provoquent la fermeture rapide des paupières. Si la cornée est traitée avec un anesthésique local, le réflexe ne se produit plus à la suite d'une seule excitation, mais après un certain nombre de stimulations.

Si l'anesthésie est très profonde, la cornée devient pratiquement inexcitable et ne réagit plus qu'après un nombre très important de stimulations. Ces dernières sont pratiquées à la cadence de 100 à la minute.

2) *Résultats.*

Après avoir vérifié sur les yeux d'un lapin l'existence du réflexe normal, on a procédé à une instillation de 0,05 ml de solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 o/oo. Après une minute, on a de nouveau instillé 0,05 ml de cette même solution, le liquide étant totalement absorbé. Les excitations ont été faites à la fréquence de 100 à la minute, d'abord à des intervalles de 2 minutes, puis de 5 minutes pendant une heure. On constate une anesthésie complète.

La même expérimentation a été faite avec une solution de « 53-11 C » à 1 %. Nous avons effectué quatre essais sur les deux yeux des deux lapins.

3) *Conclusion.*

Le « 53-11 C » ne provoque pas d'anesthésie terminale.

III. — Anesthésie de conduction.

1) *Technique.*

Nous avons utilisé la méthode de Bulbring et Wajda basée sur l'étude de l'anesthésie de la peau de cobaye.

La peau épilée de la région lombaire de cet animal réagit à une piqûre d'épingle par un frémissement caractéristique dû à la contraction des muscles peaussiers, alors qu'après injection intradermique d'un anesthésique local au voisinage de la région à stimuler, on n'obtient aucune réponse motrice.

Pratiquement, on injecte d'un côté de la colonne vertébrale de l'animal la solution de l'anesthésique à étudier, et de l'autre côté la solution des produits de référence: cinq minutes après, et de cinq en cinq minutes, on procède à des stimulations au moyen de piqûres d'épingles à la fréquence de une toutes les trois secondes et jusqu'à six stimulations au maximum; comme dans la méthode de Régnier, on fait la somme des stimulations qui n'ont pas provoqué le réflexe pour chaque substance examinée.

2) *Résultats expérimentaux.*

Les essais ont porté sur quatre cobayes. L'injection a été pratiquée dans le côté gauche de la région lombaire avec 1 cm3 de solution de « 53-11 C » à 2 % (20 mg). L'effet anesthésique a été évalué comparativement avec 1 cm3 de procaïne à 2 % (20 mg) injecté dans le côté droit de la région lombaire du même animal.

Les stimulations ont été pratiquées d'abord chaque deux minutes, puis chaque cinq minutes.

3) *Conclusion.*

Le « 53-11 C » ne provoque pas d'anesthésie de conduction.

IV. — Conclusions générales.

Nos expérimentations ayant pour but de tester un éventuel pouvoir anesthésique du « 53-11 C », soit au niveau des terminaisons nerveuses (anesthésie terminale), soit au niveau des fibres nerveuses (anesthésie de conduction), ont prouvé que le « 53-11 C » est dépourvu d'activité anesthésique locale.

CHAPITRE III

Etude de l'action antihistaminique

L'étude de l'action antihistaminique du « 53-11 C» a été effectuée :

a) « in vitro », sur le duodénum de rat et sur l'utérus isolé de cobaye;

b) par l'évaluation du pouvoir antitoxique à l'égard de l'histamine chez le cobaye.

I. — Etude de l'action antihistaminique sur le duodénum de rat et sur l'utérus isolé de cobaye.

1) *Technique.*

Sur le duodénum de rat et sur l'utérus de cobaye maintenue dans un milieu de survie (Tyrode) à 38°, on a recherché si une concentration de 10^{-5} de « 53-11 C » pouvait entraver la contracture provoquée par une dose d'histamine à concentration 10^{-7}.

2) *Résultats.*

Le « 53-11 C », à une concentration de 10^{-5}, entrave en partie seulement la contracture provoquée par 10^{-7} d'histamine sur le duodénum de rat (graphique n° 23 et 24, p. 84 et 85) et sur l'utérus isolé de cobaye (graphique n° 31 et 32, p. 91).

II. — Evaluation du pouvoir antitoxique a l'égard de l'histamine chez le cobaye.

Le contrôle du pouvoir antitoxique du « 53-11 C » à l'égard de l'histamine a été effectué sur deux lots de trois cobayes.

1) *Technique.*

Après avoir déterminé la dose minimum mortelle d'histamine par voie intraveineuse (0,45 mg d'histamine par kg/corps de cobaye), on a injecté à un lot de trois cobayes, par voie sous-cutanée, 20 mg de « 53-11 C» par kg/corps; puis on a injecté dans la veine postéro-interne de la cuisse, à des intervalles de dix minutes, des doses léthales constatées (0,45 mg d'histamine par kg/corps).

2) *Résultats.*

La dose de 20 mg de « 53-11 C » a protégé :

— le cobaye n° 1 (516 g) : contre 1 dose léthale d'histamine;

— le cobaye n° 2 (542 g) : contre 1 dose léthale d'histamine;

— le cobaye n° 3 (560 g) : contre 2 doses léthales d'histamine.

La même expérience a été faite sur un second lot de trois cobayes, mais avec une dose plus élevée de « 53-11 C » (50 mg/kg corps).

La dose de 50 mg de « 53-11 C » a protégé :

— le cobaye n° 4 (550 g) : contre 2 doses léthales d'histamine;

— le cobaye n° 5 (565 g) : contre 2 doses léthales d'histamine;

— le cobaye n° 6 (620 g) : contre 2 doses léthales d'histamine.

III. — Conclusions.

Les expérimentations précitées, effectuées dans le but d'étudier l'action antihistaminique du « 53-11 C » *in vitro* sur le duodénum de rat et sur l'utérus isolés de cobaye, et *in vivo* sur le cobaye, nous permettent d'affirmer que le « 53-11 C » possède une faible action antihistaminique.

Chapitre IV

Examens hématologiques

I. — Principe.

Nous avons recherché si le traitement au « 53-11 C » à long terme provoque des modifications des éléments figurés du sang, de l'hémoglobine et du temps de coagulation chez les animaux de laboratoire.

II. — Technique.

Sur deux lots de rats blancs âgés de 98 à 105 jours et pesant en moyenne 192 grammes, numérotés de 1 à 20 :

1°) 10 rats ont reçu 0,5 cm3 de « 52-11 C » par voie intrapéritonéale trois fois par semaine pendant 75 jours;

2°) 10 rats ont reçu 0,5 cm3 de sérum physiologique par voie intrapéritonéale trois fois par semaine.

Avant et après le traitement, on a procédé à un prélèvement de sang sur lequel on a étudié la numération des globules rouges, l'hémoglobine, la numération des globules blancs, la formule leucocytaire et le temps de coagulation.

Le sang a été prélevé en sectionnant l'extrémité de la queue du rat que l'on fait tremper quelques instants dans de l'eau tiède pour provoquer une vasodilatation. On a soin de ne pas comprimer entre les doigts la queue de l'animal, sinon les résultats seraient faussés dans une proportion de 20 à 30 %.

Le prélèvement a été fait avec une pipette mélangeur graduée à 101. Dilution au 1/200. Les numérations effectuées sur hématomètre de Malassez.

Numération des globules rouges :

— le chiffre moyen de 4 rectangles de 20 carrés est multiplié par 20.000.

Numération des globules blancs :

— le nombre de leucocytes comptés dans 100 rectangles est multiplié par 200.

Formule leucocytaire :

— la formule leucocytaire est faite par lecture sur lame (coloration May-Grunwald).

III. – Résultats.

Nous reproduisons dans les tableaux suivants les résultats des examens hématologiques pratiqués avant (tableau n° 3) et après le traitement (tableau n° 4).

IV. — Conclusions.

L'étude des chiffres obtenus révèle l'absence de modifications hématologiques significatives, soit dans le lot de rats traités au « 53-11 C », soit dans le lot de rats traités au sérum physiologique. Cependant, on doit noter une élévation de l'hémoglobine chez quatre des dix rats traités au « 53-11 C ».

Le lot de rats traités ayant servi également pour l'étude de la toxicité à long terme a été tenu en observation. Les examens hématologiques, pratiqués 160 jours après la fin du traitement, n'ont pas indiqué de modifications hématologiques en dehors des variations physiologiques habituelles.

TABLEAU N° 3. — EXAMENS HEMATOLOGIQUES PRATIQUES AVANT LE TRAITEMENT AU « 53-11 C » ET AU SERUM PHYSIOLOGIQUE (PLACEBO) (R A T S)

	GLOBULES ROUGES	HÉMOGLOBINE	GLOBULES BLANCS						COAGULATION
			Numér.	Polynucléaires			Lymphocytes		Monocytes	
				Neutroph.	Eosinoph.	Basoph.	Petits	Grands		
Rats traités		%		%	%	%	%	%	%	
N° 1	5.740.000	90	7.400	23	5	0	31	33	8	2' 30''
2	6.080.000	80	5.800	30	4	0	33	21	12	2' 45''
3	6.400.000	100	8.600	19	2	1	57	15	6	3' 35''
4	5.560.500	100	6.600	24	4	0	50	18	4	3' 35''
5	6.470.000	85	9.200	22	3	1	39	32	3	2' 15''
6	7.770.000	80	8.400	41	1	0	43	9	6	3' 25''
7	5.674.000	85	9.500	46	0	0	31	16	7	3' 40''
8	6.120.500	100	16.600	26	2	0	54	14	4	2' 25''
9	5.890.000	90	11.100	19	4	0	51	21	5	3' 20''
10	6.242.000	95	12.600	24	1	0	42	25	8	3' 15''
Rats témoins										
N° 11	7.070.500	95	8.450	26	6	0	36	25	7	3' 20''
12	5.260.000	85	6.000	22	4	0	38	26	10	2' 40''
13	5.570.500	100	7.800	36	2	1	37	18	6	3' 15''
14	6.410.000	80	7.800	41	3	1	41	9	5	2' 15''
15	6.080.000	85	16.200	17	0	0	48	29	6	2' 25''
16	7.120.000	100	10.600	38	2	0	36	19	5	2' 40''
17	6.048.000	100	5.800	32	4	1	41	18	4	2' 50''
18	5.540.500	95	7.200	34	1	0	42	17	6	3' 45''
19	5.674.000	90	5.900	27	3	0	36	31	3	2' 10''
20	5.740.500	85	8.200	23	1	0	31	32	11	2' 25''

TABLEAU N° 4. — EXAMENS HEMATOLOGIQUES PRATIQUES APRES LE TRAITEMENT AU « 53-11 C » ET AU SERUM PHYSIOLOGIQUE (PLACEBO)
(R A T S)

	GLOBULES ROUGES	HÉMOGLOBINE	GLOBULES BLANCS						COAGULATION
			Numer.	Polynucléaires			Lymphocytes		Monocytes	
				Neutroph	Eosinoph.	Basoph.	Petits	Grands		
Rats traités		%		%	%	%	%	%	%	
N° 1	5.820.000	90	7.600	26	6	0	36	25	7	2' 20"
2	6.020.000	100	6.200	32	4	1	41	18	4	2' 50"
3	5.920.000	100	8.200	22	4	0	38	26	10	3' 25"
4	5.768.000	95	6.800	26	2	0	34	14	4	2' 50"
5	6.280.000	80	9.400	17	2	0	46	29	6	3' 10"
6	7.620.500	100	8.200	34	1	1	39	19	6	2' 25"
7	5.874.000	93	9.600	23	5	1	30	33	8	3' 10"
8	6.244.000	100	14.600	41	2	0	42	10	5	3' 20"
9	6.088.000	90	11.100	32	4	0	40	20	4	2' 30"
10	6.245.500	100	12.200	27	4	0	35	28	6	3' 10"
Rats témoins										
N° 11	6.442.000	85	8.350	24	4	0	50	18	4	3' 15"
12	5.848.000	85	7.400	19	6	0	49	21	5	2' 25"
13	5.560.000	100	8.600	30	4	1	32	21	12	3' 10"
14	6.242.000	100	5.800	36	2	0	34	19	9	2' 45"
15	5.674.500	85	14.800	21	1	0	48	27	3	2' 30"
16	7.070.500	100	12.200	24	4	0	50	18	4	2' 45"
17	5.890.000	80	6.600	32	2	0	33	24	9	3' 20"
18	5.605.000	95	7.400	26	2	1	53	14	4	3' 10"
19	6.120.500	90	6.400	22	3	1	39	32	3	2' 25"
20	5.5[illegible]	85	9.500	30	4	0	35	19	12	2' 40"

Chapitre V

Etude de l'excrétion urinaire du « 53-11 C »

I. — Principe.

Les troubles vasomoteurs provoqués par les dérivés pyridiniques sont dus à leur rapidité de diffusion dans l'organisme : déjà dès la première heure après l'administration de ces dérivés, on constate de fortes concentrations dans le sang et le taux d'excrétion urinaire de leurs métabolites est également élevé.

Le « 53-11 C » ne provoque pas de troubles vasomoteurs. Nous avons recherché si l'effet « retard » est dû à une diffusion plus lente et par conséquent à une excrétion urinaire ralentie des métabolites nicotiniques.

II. — Technique.

Cette étude a été effectuée sur 5 sujets bien portants, non fumeurs (3 hommes et 2 femmes) dont l'âge, le poids sont portés sur les différents tableaux résumant les résultats obtenus.

Les sujets en expérience ont suivi leur régime habituel et l'heure des repas n'a pas été modifiée.

Sur chaque sujet, nous avons analysé l'excrétion urinaire des métabolites nicotiniques.

1°) Avant tout traitement;

2°) Après ingestion de 100 mg d'acide nicotinique;

3°) Après ingestion de 100 mg d'amide nicotinique;

4°) Après ingestion de 300 mg de « 53-11 C ».

L'administration de ces différents produits a été pratiquée à huit jours d'intervalle. Des échantillons d'urine ont été recueillis avant tout traitement, puis toutes les heures pendant 6 heures, ensuite 12, 18 et 24 heures après ingestion du produit.

III. — Dosage de l'excrétion nicotinique urinaire.

Nous avons utilisé la méthode décrite par Harris et Raymond (*Bioch. M. Journ.* 1939, 33-2, 2037) et mise au point par Meunier et Raoul.

On a procédé à la réaction de Kœnif sur les urines. Cette réaction s'effectue ainsi :

1°) Fixation du bromure de cyanogène à chaud au milieu neutre;

2°) Fixation de la para-aminophényl-sulfamide avec ouverture du cycle pyridinique à froid en milieu acide.

IV. — Résultats obtenus.

Ces résultats sont groupés dans les tableaux n° 5, 6, 7, 8 et 9. Le graphique n° 33 représente l'observation n° 1 et le graphique n° 34 l'observation n° 5.

V. — Conclusions.

Les résultats obtenus permettent de constater :

1°) que le « 53-11 C » possède une action « retard » par rapport à d'autres dérivés pyridiniques;

2°) que les métabolites du « 53-11 C » sont mieux fixés par les tissus comme l'indique le taux plus bas de l'excrétion urinaire.

TABLEAU N° 5. — *Observation n° 1 : Homme de 38 ans, 67 kg*

	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	12 h	18 h	24 h	Excrétion de 24 h
Sans traitement	0,28	0,25	0,25	0,26	0,29	0,27	0,25	0,23	0,27	0,27	6,19
100 mg acide nicotinique	0,33	8,02	2,97	1,21	0,92	0,38	0,27	0,30	0,33	0,29	19,29
100 mg amide nicotinique	0,31	5,60	2,15	1,07	1,02	0,58	0,31	0,27	0,28	0,25	10,73
300 mg « 53-11 C »	0,30	1,47	2,40	1,17	0 92	0,80	0,65	0,41	0,35	0,24	13,41

TABLEAU N° 6. — *Observation n° 2 : Homme de 44 ans, 70 kg*

	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	12 h	18 h	24 h	Excrétion de 24 h
Sans traitement	0,22	0,28	0,25	0,26	0,20	0,27	0,25	0,24	0,28	0,25	6,13
100 mg acide nicotinique	0,26	7,4	3,10	1,31	0,87	0,41	0,28	0,28	0,30	0,32	18,77
100 mg amide nicotinique	0,24	4,5	1,75	1,12	0,85	0,45	0,35	0,23	0,20	0,20	13,38
300 mg « 53-11 C »	0,25	1,38	1,95	1,14	0,92	0,70	0,48	0,27	0,25	0,20	12,28

TABLEAU N° 7. — *Observation n° 3 : Homme de 28 ans, 66,3 kg*

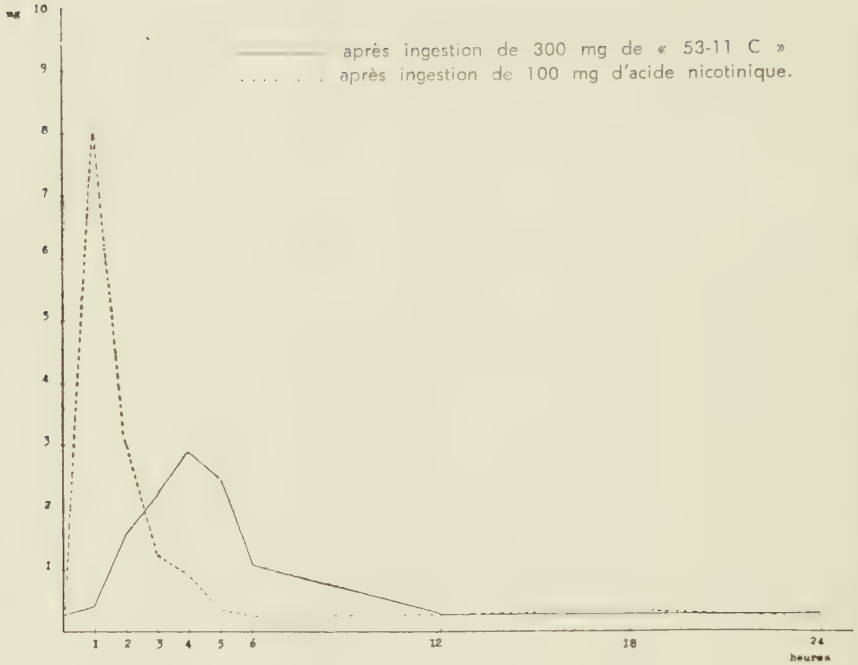
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	12 h	18 h	24 h	Excrétion de 24 h
Sans traitement	0,20	0,22	0,20	0,24	0,22	0,19	0,25	0,22	0,25	0,20	5,34
100 mg acide nicotinique	0,18	5,07	2,78	1,40	0,99	0,48	0,33	0,25	0,23	0,23	15,30
100 mg amide nicotinique	0,22	3,01	1,48	1,05	0,87	0,42	0 23	0,23	0,25	0,22	11,31
300 mg « 53-11 C »	0,22	1,37	2,30	1,07	0,95	0,78	0,60	0,28	0,30	0,25	12,05

TABLEAU N° 8. — *Observation n° 4 : Femme de 42 ans, 65 kg*

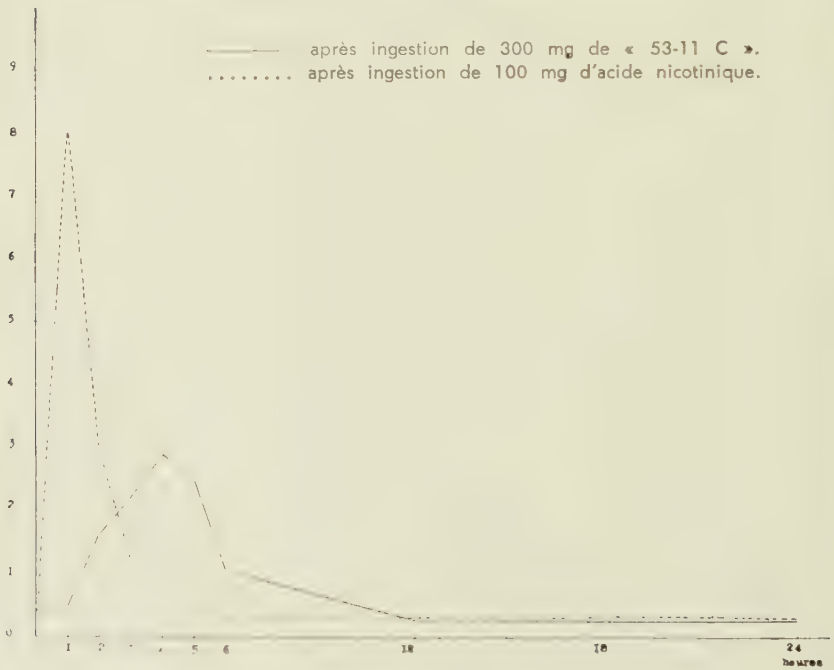
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	12 h	18 h	24 h	Excrétion de 24 h
Sans traitement	0,22	6,18	0,20	0,17	0,21	0,20	0,19	0,20	0,23	0,20	4,93
100 mg acide nicotinique	0,25	6,35	2,95	1,25	0,72	0,45	0,30	0,25	0,22	0,20	16,64
100 mg amide nicotinique	0,20	4,77	1,90	1,15	0,81	0,38	0,29	0,23	0.25	0,20	13,37
300 mg « 53-11 C »	0,22	1,28	2,15	0,98	0,80	0,59	0,47	0,25	0,20	0,22	10,29

TABLEAU N° 9. — *Observation n° 5 : Femme de 51 ans, 56,4 kg*

	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	12 h	18 h	24 h	Excrétion de 24 h
Sans traitement	0,20	0,18	0,15	0,20	0,17	0,20	0,22	0,17	0,19	0,21	4,54
100 mg acide nicotinique	0,22	6,7	3,41	1,40	0,77	0,60	0,24	0,20	0,22	0,20	16,84
100 mg amide nicotinique	0,22	4,1	2,12	1,07	0,60	0,42	0,20	0,18	0,19	0,20	11,93
300 mg « 53-11 C »	0,18	0,77	3,28	1,27	0,78	0,45	0,30	0,21	0,18	0,20	12,39



Graphique n° 33. — Observation n° 1.



Graphique n° 34. — Observation n° 5.

Chapitre VI

Test de croissance chez le rat

I. — Principe.

Le but de ce test est de contrôler l'activité du « 53-11 C » sur la croissance des animaux en expérience, par une estimation du poids corporel.

L'animal d'expérience choisi est le rat blanc mâle provenant d'une même souche.

II. — Technique.

Trente rats, divisés en deux lots de quinze rats chacun, pris au hasard et numérotés de 1 à 30, ont été mis dans deux cages différentes. Ces animaux étaient âgés de 60 à 65 jours, tous de sexe mâle, et leur poids variait entre 122 et 135 grammes.

Les trente rats, gardés dans des conditions identiques de milieu et de température, ont été soumis à une même alimentation (20 g de Provende M-25, aliment composé complet vitaminé), avec de l'eau à volonté.

Ces animaux ont reçu :

— *Pour le premier lot :*

Une injection sous-cutanée de 0,5 cm3 (10 mg) de « 53-11 C » (solution à 2 %) trois fois par semaine.

— *Pour le deuxième lot :*

Une injection sous-cutanée de 0,5 cm3 de sérum physiologique (placebo) trois fois par semaine.

Le poids des animaux appartenant à chaque lot a été déterminé 24 heures avant le traitement, puis de nouveau à la fin du traitement, c'est-à-dire après 60 jours.

III. — Résultats.

Les résultats obtenus sont groupés dans le tableau n° 10.

Tableau n° 10

Numéro du rat	*Poids des animaux en grammes*			
	24 heures avant traitement		60 jours après traitement	
1	122	130	209	196
2	125	122	214	212
3	122	126	209	186
4	129	128	222	192
5	130	127	216	183
6	132	124	208	221
7	122	131	194	189
8	122	123	189	198
9	125	132	216	186
10	136	124	224	209
11	128	128	203	187
12	122	123	195	173
13	134	130	231	194
14	126	126	188	176
15	122	124	197	184
Moyenne	126,46	126,53	207,66	192,40
% d'augmentation de poids			64,21 %	52,05 %

La moyenne du poids du lot 1 montre une élévation de 12,16 % par rapport au lot 2.

IV. — Conclusions.

Nous pouvons donc affirmer que les animaux ayant reçu du « 53-11 C » ont vu leur poids corporel augmenter sensiblement par rapport au poids du deuxième lot de rats traités au sérum physiologique (placebo).

Chapitre VII

Test d'adaptation à la température

(*ou test de la thermo-régulation*)

I. — Principe.

On sait que les animaux jeunes maintiennent la température de leur corps à un niveau très constant. Ce n'est pas le cas des animaux plus âgés et le froid peut être catastrophique pour les animaux très vieux.

Il s'agit probablement d'une défaillance du centre hypothalamique de thermo-régulation se produisant avec l'âge. Les animaux jeunes réagissent au froid par une élévation du tonus musculaire et par des mouvements actifs. Les animaux vieux, dont le tonus est faible, se tiennent immobiles dans leur cage et se refroidissent.

II. — Protocole d'expérience.

Nous avons utilisé le test décrit par Hugin et Verzar (*Gerontologia*, 1957, 1, 9).

Deux lots de 15 rats blancs chacun pesant 317 grammes en moyenne et âgés de 19 à 20 mois sont exposés pendant huit heures à une température comprise entre — 2° et + 2°. Le lot « A » a été traité préalablement au « 53-11 C » à raison de 1 cm3 par jour pendant trente jours, le second lot servant de témoin et recevant, dans les mêmes conditions, du sérum physiologique (placebo). Avant l'épreuve, la température corporelle de chaque rat a été mesurée; elle est de l'ordre de 38,2° C en moyenne $\pm$ 0,4° C.

III. — Résultats.

Il découle de nos constatations que :

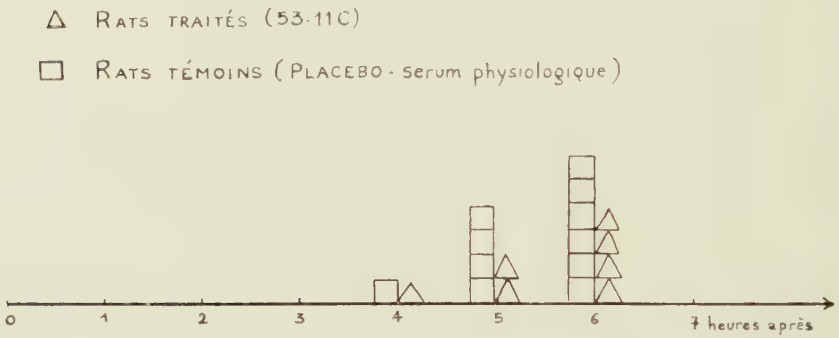
— Pour le lot A (« 53-11 C ») : 7 rats sont morts après 6 h 30 d'expérience.Les autres animaux, c'est-à-dire 8 rats, ont survécu à cette épreuve.

— Pour le lot B (PLACEBO) : 11 rats sont morts après 6 h 30 d'expérience, 4 rats ont survécu à ce test.

Le graphique n° 35 résume les résultats obtenus.

IV. — CONCLUSIONS.

L'expérimentation que nous avons réalisée nous permet de penser que le « 53-11 C » stimule l'adaptation au froid et aux changements brusques de température des animaux âgés, soit par son action sur le centre de thermo-régulation, soit par une amélioration du tonus musculaire.



Graphique n° 35. — Mortalité des rats soumis au test de thermorégulation.

Chapitre VIII

Etude de l'activité du «53-11 C» sur les cholinestérases

1. — Principe.

On sait que l'acétylcholine joue un rôle de premier plan dans le processus intime du fonctionnement nerveux, en particulier en ce qui concerne le passage de l'influx aux organes affecteurs, musculaires ou glandulaires, et même, probablement, en ce qui concerne sa propagation le long du neurone.

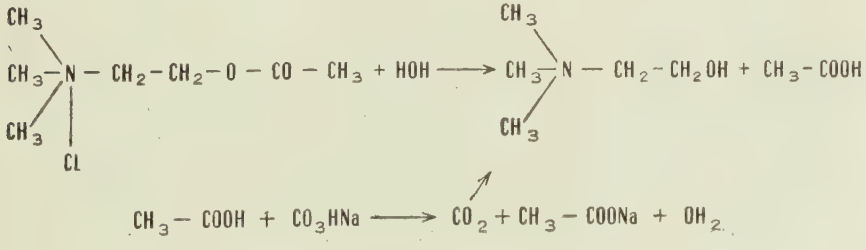
Son expression pharmacologique globale est schématisée par les effets de l'excitation du parasympathique bien qu'elle intervienne aussi dans d'autres domaines et qu'elle ait une portée physiologique très générale.

Les cholinestérases, hydrolysant l'acétylcholine, l'inactivent avec plus ou moins de spécificité, limitant son effet à une durée très brève.

Connaissant certaines propriétés parasympathomimétiques du « 53-11 C », nous avons voulu vérifier si cette action est due à une activité anticholinestérasique. Notre étude a porté tant sur la « cholinestérase vraie » (acetylcholinestérase) que sur la pseudocholinestérase (cholinestérase sérique).

Nous avons utilisé la méthode manométrique dont le principe, décrit par Ammon (*Arch. f. Physiol.*, 1933, 233, 486), est le suivant :

L'acide acétique qui prend naissance réagit sur le bicarbonate introduit dans le milieu et provoque un dégagement de gaz carbonique dont on peut suivre, à tout instant, la quantité produite au moyen d'un manomètre.



Ce procédé, qui est utilisé par de très nombreux auteurs, présente l'avantage de permettre une expression numérique précise et fidèle (Lagreu, *Thèse Pharmacie*, Toulouse, 1952: Vincent, Soc. Phie, Toulouse, janvier 1951).

II. — Description de la technique utilisée.

Nous nous sommes servis de l'appareil de Warburg dont la description et le maniement sont exposés d'une manière très claire dans la thèse de Dalbis (*Thèse Pharmacie*, Toulouse, 1949).

1. - *Eléments employés dans la méthode.*

a) *Milieu de réaction.*

Il est constitué par une solution de Ringer bicarbonatée utilisée pour dissoudre l'acétylcholine et pour diluer la préparation enzymatique. Nous nous sommes servis d'une solution fraîchement préparée car sa conservation est mauvaise. Sa composition est la suivante :

Solution de Chlorure de Sodium à 0,9 %	100 cm3
Solution de Bicarbonate de Sodium à 1,26 %....	20 cm3
Solution de Chlorure de Calcium à 1,76 %.....	2 cm3
Solution de Chlorure de Potassium à 1,20 %.....	2 cm3

Le pH de cette solution, après qu'on y a fait barboter le mélange gazeux est : 7,4.

b) *Mélange gazeux.*

Il sert à saturer en CO_2 le milieu de réaction. Il est constitué par un mélange renfermant 95 % d'azote et 5 % de gaz carbonique. On l'utilise toujours après lavage.

c) *Préparation enzymatique.*

— *Pseudocholinestérase* : On se sert de sérum de cheval. Le sang est recueilli dans un récipient dépourvu de tout anticoagulant. On laisse exsuder normalement le sérum que l'on décante et que l'on centrifuge ensuite. On rejette tout sérum contenant des hématies ou des traces de sang hémolysé car les globules rouges contiennent une cholinestérase différente.

Nous avons utilisé dans nos essais une dilution de sérum à 5 % en Ringer bicarbonaté.

— *Cholinestérase vraie* : Nous avons choisi, comme source de cholinestérase vraie, le cerveau de mouton. On enlève soigneusement les méninges et on lave rapidement pour éliminer toute trace de sang. On prélève uniquement la matière grise qui est la partie la plus riche en enzyme. On la triture dans un mortier en présence de Ringer, de manière à réaliser une supension aussi homogène que possible, puis on homogénéise.

Le titre de la solution que nous avons utilisée est de 5 %.

d) *Substrat.*

— *Cas de la pseudocholinestérase :* Nous avons utilisé différentes concentrations de « 53-11 C » mais, pour ne pas surcharger notre exposé, nous ne donnons dans nos courbes que les résultats obtenus avec des concentrations de « 53-11 C » variant de 10^{-3} à 10^{-4}.

— *Cas de la cholinestérase vraie :* Nous nous sommes servis des mêmes concentrations que pour la pseudocholinestérase, c'est-à-dire que nous avons utilisé des doses variant de 10^{-3} à 10^{-4}.

2. - *Mesure du pouvoir anticholinestérasique.*

L'appareil de Warburg, dont nous nous sommes servis au cours de l'expérimentation, permet d'utiliser six cuves au cours d'une même manipulation.

Les quatre premières cuves reçoivent :

— dans leur partie centrale,

— 2 cm3 de la préparation enzymatique diluée dans la solution de Ringer bicarbonatée;

— 0,3 cm3 de « 53-11 C » en solution aqueuse;

— 0,5 cm3 de Ringer bicarbonaté.

— dans leur partie latérale,

— 0,2 cm3 d'une solution de chlorure d'acétylcholine effectuée dans le Ringer bicarbonaté et titrant 5 %.

La cinquième cuve ne contient pas de « 53-11 C » : elle reçoit 0,3 cm3 de Ringer bicarbonaté à la place. Elle sert donc de témoin.

La sixième cuve ne renferme ni préparation enzymatique ni « 53-11 C ». Elle reçoit 2,8 cm3 de Ringer bicarbonaté et 0,2 cm3 de solution de chlorure d'acétylcholine.

On fait alors passer dans toutes les cuves de mélange gazeux renfermant 95 % d'azote et 5 % de gaz carbonique, pendant 10 minutes. On porte au thermostat pendant 5 minutes afin d'égaliser les températures. Par inclination, on fait tomber dans la partie centrale l'acétylcholine contenue dans la cupule latérale. On laisse les manomètres ouverts pendant 5 minutes pour éliminer l'influence perturbatrice de l'anhydrase carbonique dont l'activité ne se prolonge pas au delà de 3 à 4 minutes. On évite ainsi des erreurs par excès. On ferme alors les robinets des manomètres, ce qui va coïncider avec l'origine du temps. On suit le dégagement gazeux par des lectures manométriques effectuées toutes les 5 minutes. L'hydrolyse de l'acétylcholine se déroule ainsi en atmosphère d'azote contenant 5 % de CO_2 à pH : 7,4 et à la température de 38° C.

Le manomètre n° 6 sert de thermobaromètre permettant, par la même occasion, de se mettre à l'abri de la cause d'erreur que cons-

titue la légère hydrolyse spontanée de l'acétylcholine. Le manomètre n° 5 indique l'activité enzymatique de la préparation lorsqu'il n'y a pas de « 53-11 C » dans le milieu. Les quatre premiers manomètres mesurent l'activité enzymatique de la même préparation, mais en présence de concentrations variables d'inhibiteur. En comparant la quantité de gaz carbonique produite dans ces quatre cuves à celle qui se dégage dans la cinquième, on évalue avec précision le pouvoir anticholinestérasique du « 53-11 C ».

III. — Résultats expérimentaux.

Les résultats expérimentaux que nous avons obtenus sont résumés dans le tableau ci-après. Ils représentent les moyennes d'une série de 45 lectures.

1. - *Action du « 53-11 C » sur la pseudocholinestérase.*

Les chiffres obtenus représentent le nombre de mm3 de CO_2 dégagé.

Temps en minutes	Témoin	Concentration en « 53-11 C »	
		10^{-3}	10^{-4}
5'	45 mm3	31 mm3	35 mm3
10'	97 mm3	69 mm3	81 mm3
15'	166 mm3	124 mm3	138 mm3
20'	199 mm3	143 mm3	155 mm3

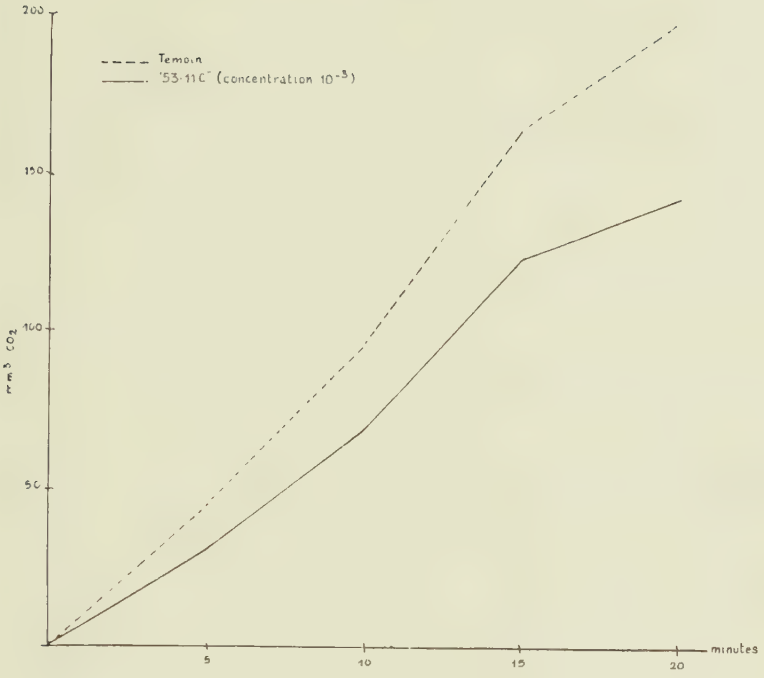
Les graphiques n° 36 et 37 représentent l'inhibition de l'activité pseudocholinestérasique aux concentrations, respectivement, de 10^{-3} et 10^{-4}.

2. - *Action du « 53-11 C » sur la cholinestérase vraie :*

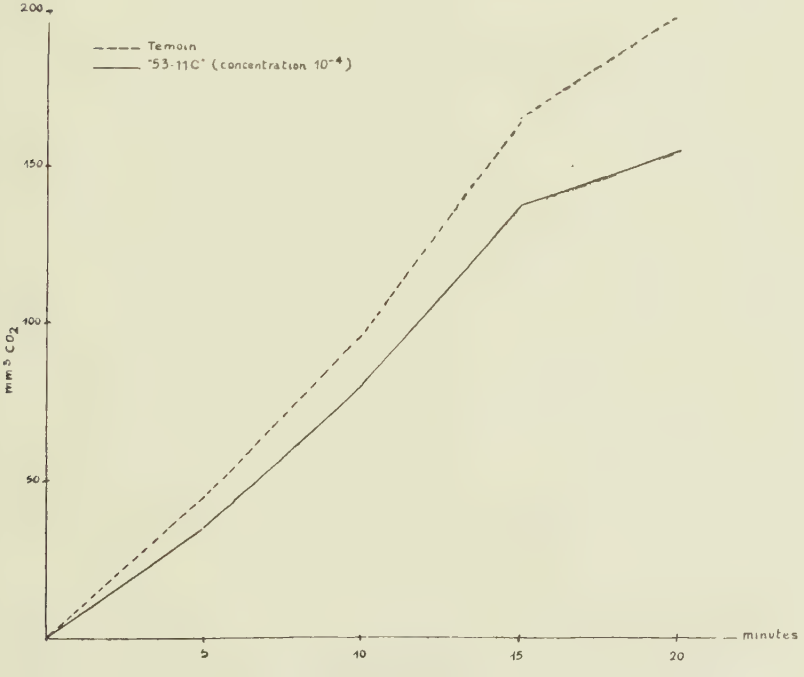
Les chiffres obtenus représentent le nombre de mm3 de CO_2 dégagé.

Temps en minutes	Témoin	Concentration de « 53-11 C »	
		10^{-3}	10^{-4}
5'	18 mm3	8 mm3	12 mm3
10'	52 mm3	43 mm3	45 mm3
15'	79 mm3	56 mm3	69 mm3
20'	122 mm3	94 mm3	105 mm3

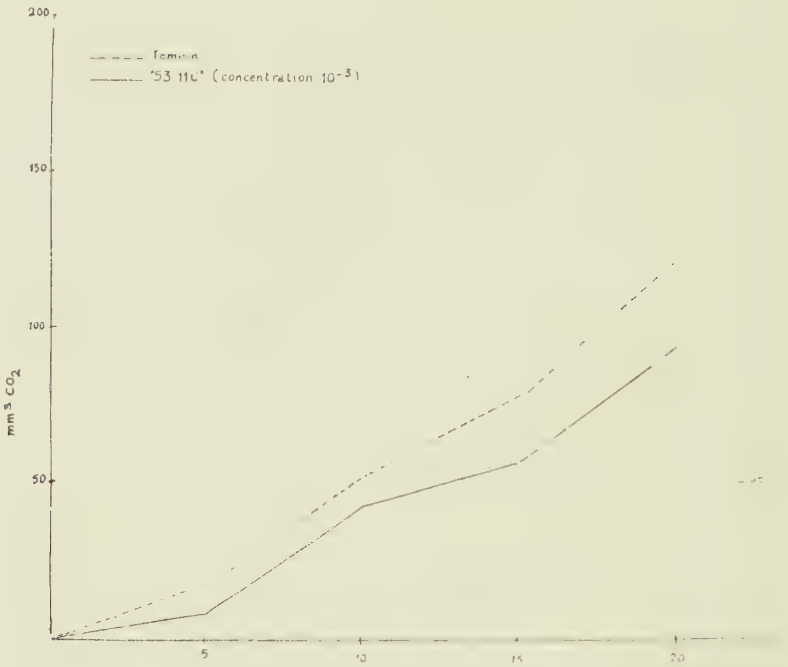
Les graphiques n° 38 et 39 représentent l'inhibition de l'activité cholinestérasique aux concentrations respectives de 10^{-3} et 10^{-4}.



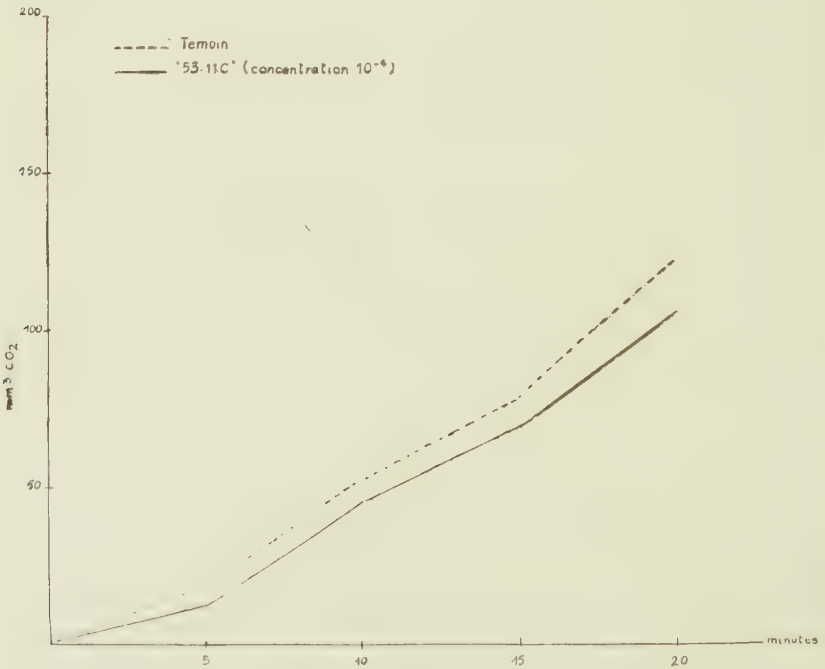
Graphique n° 36 — Action du « 53-11 C » sur la pseudocholinestérase



Graphique n° 37. — Action du « 53-11 C » sur la pseudocholinestérase



Graphique n° 38. — Action du » 53-11 C » sur la cholinestérase vraie.



Graphique n° 39. — Action du « 53-11 C » sur la cholinestérase vraie.

IV. — Conclusions.

Les résultats expérimentaux de l'étude de l'activité pseudocholinestérasique et cholinestérasique vraie du « 53-11 C » nous permettent d'arriver aux conclusions suivantes :

1. - *Activité pseudocholinestérasique :*

Le « 53-11 C » a un effet inhibiteur sur la pseudocholinestérase du sérum de cheval;

2. - *Activité cholinestérasique vraie :*

Le « 53-11 C » a un effet inhibiteur sur la cholinestérase vraie du cerveau de mouton.

Ces résultats expérimentaux permettent d'expliquer l'effet thérapeutique favorable du « 53-11 C » dans certains troubles fonctionnels du système nerveux central et autonome (fatigue, hypertension artérielle, artérites, atonie intestinale, hypochlorhydrie).

L'action anticholinestérasique du « 53-11 C » étant modérée, elle ne présente pas, par conséquent, les effets parfois dangereux des anticholinestérasiques puissants à action « irréversible ».

Chapitre IX

Action du « 53-11 C » sur la consommation d'oxygène par les tissus

I. — Principe.

D'après Léon Binet (« L'oxygène, aliment des vieillards », *Rev. Franç. de Gérontologie*, juin 1958) « l'âge détermine une altération anatomique de l'appareil respiratoire, modifie la marge de sécurité de la ventilation et, surtout, réduit les combustions. L'utilisation de l'oxygène nous semble un précieux adjuvant pour lutter contre les méfaits de la sénescence ».

Normalement, l'hémoglobine du sang artériel est saturée en oxygène à 97-98 au repos. Chez les sujets âgés de plus de soixante ans, la saturation en oxygène est souvent réduite à 92 %. Il existe donc un ralentissement des combustions, une diminution des phénomènes d'oxydation à l'échelon cellulaire et, en définitive, une diminution de l'utilisation tissulaire d'oxygène.

Les expériences présentées ci-après ont été entreprises en vue d'étudier l'action du « 53-11 C » sur la respiration tissulaire. La technique utilisée a été celle décrite par Warburg et Dixon (Manometric Methods. Cambridge, 1934) et suivant les conseils du Professeur D. Vincent.

Notre but a été de rechercher si le « 53-11 C » avait une action inhibitrice ou activatrice sur le tissu hépatique du rat ou du cobaye « in vitro ».

Nous nous sommes entourés des précautions suivantes (J. Lévy, *C.R. Soc. Chim. Biol.*, 25 janvier 1946) :

1. - *La composition de la solution de Ringer* a été fixée de telle sorte que la respiration cellulaire soit mesurée par un chiffre moyen, ce qui permet d'éviter des erreurs expérimentales.
2. - *La durée de l'expérience* a été limitée à vingt minutes, les cellules hépatiques risquant d'être lésées et la respiration de s'éloigner de la normale.

3. - *Le pH de la solution de Ringer* est resté constant pendant toute la durée de l'essai, ses variations pouvant entraîner des modifications de l'action du « 53-11 C ».

4. - *Nous nous sommes assurés que l'oxygène utilisé* était bien employé par la cellule et pas seulement pour la transformation du substrat.

II. — Description de la technique employée.

Nous nous sommes servis de l'appareil de Warburg à six manomètres.

a) *Milieu de réaction.*

Il a été constitué par une solution de Ringer bicarbonatée, utilisée pour dissoudre le « 53-11 C » et homogénéiser le foie de rat (ou de cobaye);

b) *L'oxygène* a toujours été lavé avant d'être utilisé;

c) *Préparation du tissu hépatique :*

Nous nous sommes servis de tissu hépatique frais de rat. Une fois l'animal sacrifié par section des carotides, le foie a été prélevé après incision abdominale puis homogénéisé, la proportion de Ringer étant de 1/4. L'homogénat a été utilisé dans l'heure suivant le sacrifice de l'animal.

d) *Le substrat :*

Nous avons utilisé différentes concentrations de « 53-11 C » dans la solution de Ringer. Nos essais ont été effectués aux concentrations suivantes de « 53-11 C » :

200 μg/cm3 (2×10^{-4}) -- 150 μg/cm3 ($1,5 \times 10^{-4}$) -- 100 μg/cm3 (1×10^{-4}) -- 80 μg/cm3 (8×10^{-5}) -- 50 μg/cm3 (5×10^{-5}) -- 40 μg/cm3 (4×10^{-5}) -- 20 μg/cm3 (2×10^{-5}).

III. — Mesure de la respiration cellulaire.

L'appareil de Warburg, dont nous nous sommes servis au cours de l'expérimentation, permet d'utiliser six cuves au cours d'une même manipulation.

Les quatre premières cuves reçoivent :

Dans leur partie centrale :

1 cm3 d'homogénat de foie de rat dilué dans du Ringer bicarbonaté;

0,3 cm3 de « 53-11 C » en solution aqueuse aux différentes concentrations indiquées ci-dessus;

— 1,2 cm3 de Ringer bicarbonaté.

— Dans la cupule intérieure : une petite bande de papier filtre imbibée de Soude N (pour absorber toute trace de CO_2 pouvant se trouver dans l'atmosphère de la cuve).

La cinquième cuve reçoit, à la place de « 53-11 C », 0,3 cm3 de Ringer bicarbonaté. Elle sert donc de témoin.

La sixième cuve ne reçoit ni homogénat de foie de rat, ni « 53-11 C », mais seulement 2,5 cm3 de Ringer bicarbonaté.

On fait passer l'oxygène gazeux pendant 10' très exactement. On porte ensuite dans le thermostat pendant 5' afin d'égaliser les températures, les manomètres étant ouverts. On ferme les robinets des manomètres, ce qui donne l'origine des temps. On suit le dégagement gazeux par des lectures manométriques effectuées toutes les 5'. La respiration cellulaire se déroule ainsi en atmosphère d'oxygène obtenu en présence de l'homogénat de foie de rat et en l'abtante de 38° C.

Le manomètre n° 6 sert de thermobaromètre, permettant ainsi d'éviter toute erreur pouvant provenir d'une hydrolyse possible de l'un des composants. Le manomètre n° 5 indique le volume d'oxygène obtenu en présence de l'homogénat de foie de rat et en l'absence de « 53-11 C » dans le milieu. Les quatre premiers manomètres mesurent la respiration tissulaire du foie en présence de « 53-11 C ». En comparant la quantité d'oxygène produit dans les quatre cuves à celle qui se dégage dans la cinquième, on évalue avec précision la consommation d'oxygène en présence de « 53-11 C ».

IV. — Résultats expérimentaux.

Les résultats expérimentaux obtenus après une série de trente manipulations sont résumés dans le tableau ci-après. Ils représentent la moyenne des résultats obtenus.

Le tableau n° 1 (et le graphique n° 40) représente la consommation d'oxygène de l'homogénat de foie de rat en présence de 20 µg/cm3, 100 µg/cm3, 50 µg/cm3 et 20 µg/cm3 de « 53-11 C ». Les chiffres obtenus représentent le nombre de mm3 d'oxygène dégagé.

Tableau n° 1

Temps en minutes	*Concentration en* « 53-11 C »				
	Témoin	200 µg/cm3	100 µg/cm3	50 µg/cm3	20 µg/cm3
5'	12 mm3	35 mm3	26	20	15
10'	44	109	87	65	53
15'	112	164	150	137	130
20'	131	197	170	166	157

Le tableau n° 2 (et le graphique n° 40) représente la consommation d'oxygène de l'homogénat de foie de rat en présence de 150 µg/cm3, 80 µg/cm3 et 40 µg/cm3 de 53-11 C ».

Les chiffres obtenus représentent le nombre de mm3 d'oxygène dégagé.

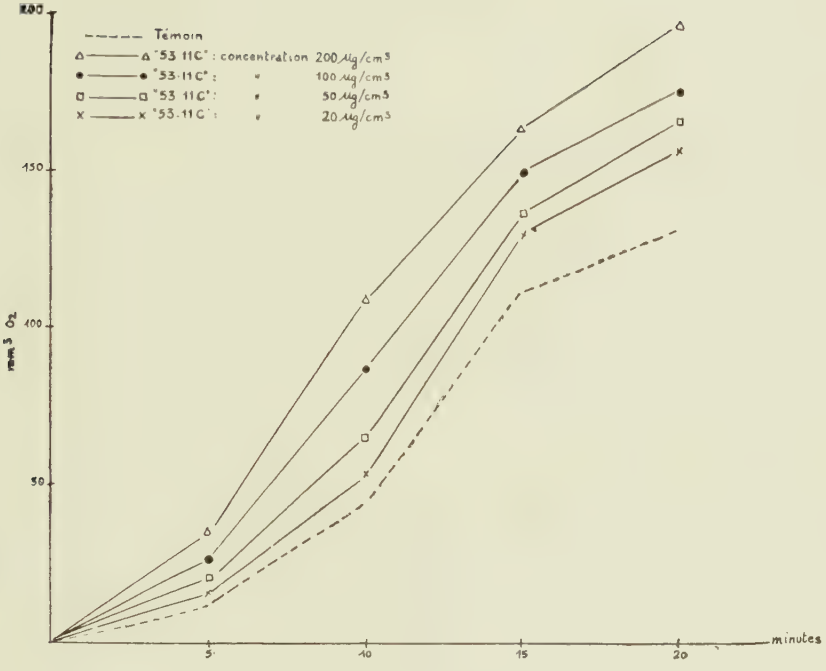
Tableau n° 2

Temps en minutes	Témoin	*Concentration en* « 53-11 C »		
		150 µg/cm3	80 µg/cm3	40 µg/cm3
5'	12 mm3	31	22	18
10'	44	99	73	60
15'	112	158	139	135
20'	131	190	171	162

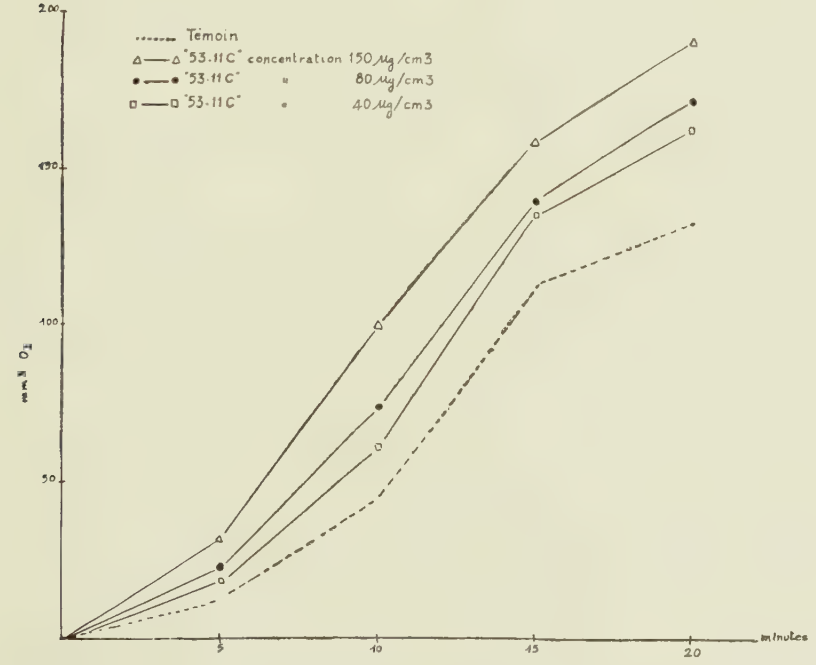
V. — Conclusions.

Les résultats expérimentaux ont montré que la consommation d'oxygène de l'homogénat de foie de rat est augmentée en présence de « 53-11 C ».

Le « 53-11 C » stimule donc le processus d'oxydation à l'échelon cellulaire et assure une meilleure utilisation de l'oxygène par les tissus.



Graphique n° 39. — Consommation d'oxygène (homogénat de foie de rat)



Graphique n° 40. — Consommation d'oxygène (homogénat de foie de rat).

Chapitre X

Etude de l'action du « 53-11 C » sur l'excrétion des 17 cétostéroïdes

I — Principe.

Le test d'adaptation aux variations brusques de température et de pression a montré que les animaux de laboratoire (rats) traités au « 53-11 C » réagissent mieux que les animaux témoins aux modifications du milieu ambiant. Cette faculté laisse penser que le « 53-11 C » s'accompagne de modifications de l'excrétion des stéroïdes urinaires.

II. — Protocole expérimental.

L'étude a porté sur deux lots de quatre rats mâles de même race, de même âge (450 jours), de poids voisins oscillant entre 250 et 300 grammes. Ces rats ont été placés dans des cages individuelles munies d'un récepteur pour l'urine et ont joui des mêmes conditions de vie, d'une nourriture identique et ont eu de l'eau à volonté.

III. — Dosage.

Nous avons utilisé, pour le dosage des 17 cétostéroïdes, la méthode de Cahen et Salter. Devant l'irrégularité des diurèses, nous avons été amenés à grouper les résultats journaliers au cours de la semaine et nous avons calculé la valeur moyenne journalière pour chaque rat.

IV. — Résultats expérimentaux.

L'expérimention a été réalisée en deux phases :

— Dans un premier temps, nous avons soumis les quatre rats du lot « A » au « 53-11 C » à raison de 1 cm3 tous les deux jours. Les rats du lot « B » devant servir de témoin recevaient dans les mêmes conditions une injection de sérum physiologique. Au bout de deux mois, nous avons interrompu le traitement et pratiqué le dosage de l'excrétion des 17 cétostéroïdes.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

	Lot A				*Lot B*			
	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
1re	26	25	33,5	21,8	8	9,6	13,1	11,2
2e	41,5	38,9	40,7	39,2	15,8	9,7	10,2	9,9

(*)

Au cours de ces deux semaines d'observation, il apparaît très nettement que le taux d'excrétion des rats traités est bien supérieur à celui des rats témoins.

— Dans un deuxième temps, nous avons repris le traitement sur l'ensemble des huit rats à raison d'une injection de 0,25 cm3 tous les deux jours pendant deux semaines. Nous avons pratiqué les dosages régulièrement tous les jours et avons poursuivi encore une semaine après l'arrêt du traitement. Après calculs, nous obtenons les chiffres ci-après :

	Lot A				*Lot B*			
	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8
3e	16,5	10,2	12,4	14,3	16,5	13,1	15,6	13,9
4e	22,6	21,3	21,5	22,2	18,7	37	28	23
5e	20	26,4	25,2	23,8	9	8	9,1	8,5

(*)

Au cours de la troisième semaine, l'excrétion est sensiblement identique pour tous les rats et présente des valeurs voisines de celles des rats sans traitement.

La quatrième semaine fait apparaître pour tous les rats une augmentation de l'élimination par rapport à la semaine précédente.

Cette augmentation est nette pour les rats du lot « B ». Quant aux rats du lot « A», ils reviennent au taux observé pendant la première semaine.

Enfin, durant la cinquième semaine, nous avons cessé le traitement. L'excrétion des rats du lot « A » se maintient à des valeurs élevées, alors que celle des rats du lot « B » revient au taux initial.

(*) Ces résultats sont exprimés en gamma de déhydroépiandrostérone.

V. — Conclusions.

Les constatations précitées nous permettent de conclure à une stimulation de la fonction gonado-surrénalienne sous l'influence du « 53-11 C ». Cet accroissement d'activité double l'excrétion des métabolites des 17 cétostéroïdes (première et deuxième semaine). Cependant, l'effet du traitement se manifeste à retardement, environ huit jours après la première injection (troisième et quatrième semaine). Il persiste après l'arrêt de la cure et se prolonge suivant la durée de cette dernière, ou cesse si le traitement a été de courte durée (première, deuxième et cinquième semaine).

Il est bien évident que cette expérimentation devra être reprise sur un plus grand nombre d'animaux.

QUATRIÈME PARTIE

Essais Cliniques

Essais cliniques

I. — Généralités.

II. — Essais sur sujets hospitalisés.

III. — Essais sur sujets non hospitalisés.

Chapitre premier

Généralités

I. — Présentation du produit.

Le « 53-11 C » se présente sous forme d'un liquide injectable par voie intramusculaire contenu dans des ampoules de 5 cm3.

Le Placebo étant du sérum physiologique sous la même présentatio, chaque ampoule portait simplement un numéro, ce numéro étant connu uniquement de nous-mêmes.

II. — Conduite du traitement.

Certains sujets ignoraient totalement la nature et la raison du traitement qu'on leur faisait et donc, à plus forte raison, s'ils étaient dans le lot « des traités » ou dans celui des « Placebo ».

D'autres étaient seulement informés qu'il s'agissait d'un fortifiant.

Le traitement comprenait au moins une série de 12 injections intramusculaires à raison de 3 par semaine, ces séries d'injections étant répétées une ou plusieurs fois, à 15 jours ou 1 mois d'intervalle.

Perdant la durée du traitement, seul le « 53-11 C » a été utilisé, à l'exception de quelques rares cas où l'état du malade nécessitait l'administration d'une autre drogue.

III. — Protocole clinique.

Quelques jours avant le traitement, tous nos sujets (traités au « 53-11 C » et au « Placebo ») ont été soumis à des examens comportant une étude clinique avec investigations psychologique, physiologique et biologique, selon un protocole inspiré de celui utilisé au Centre de Gérontologie de Paris (Directeur : Professeur F. Bourlière).

Ce protocole comprend, outre l'interrogatoire d'identité (nom, prénoms, date et lieu de naissance, adresse, profession) :

1°) Des renseignements sur :

— l'âge et la cause du décès des parents et grands-parents;

— les conditions de vie successives (campagne, ville; en famille, seul, en collectivité);

— les antécédents pathologiques.

2°) Différents examens cliniques portant sur :

— l'état général : aspect de la peau, des muqueuses, courbe thermique et pondérale...

— l'état neuro-psychologique : réflexes cutanés et ostéo-tendineux, sensibilité profonde et superficielle, évaluation du raisonnement, de la mémoire, de l'attention et de l'intérêt pour le milieu environnant;

— l'état pulmonaire; aspect du thorax, rythme respiratoire...

— un examen de l'abdomen; appétit, digestion;

— appareil locomoteur : démarche, mobilité, douleurs articulaires, tonus et force musculaire (dynamométrie).

3°) Différents examens de laboratoire :

— Hémogramme,

— vitesse de sédimentation,

— taux de prothrombine,

— urée sanguine,

— uricémie,

— glycémie,

— cholestérolémie et rapport d'estérification,

— test phénolique de Kunkel,

— test de Burstein,

— excrétion des 17 - Cétostéroïdes,

— excrétion des 17 - Hydroxycorticostéroïdes,

— créatinine,

— diurèse.

A la fin de chaque cure, tous ces examens ont été répétés. Des investigations complémentaires ont été effectuées chaque fois que l'état du malade le demandait.

IV. — Résultats.

Etant donné les propriétés pharmacologiques du « 53-11 C », il était logique d'en espérer des effets favorables dans le traitement de certains troubles accompagnant la sénescence.

Il nous a paru plus spécialement intéressant d'étudier :

1) Les troubles neuro-psychiques dus aux modifications anatomiques et fonctionnelles accompagnant le vieillissement (état déficitaire du système nerveux central, anoxies et atteintes vasculaires, états névrotiques, troubles de la mémoire, dérèglement de l'humeur).

2) Les dystonies neuro-végétatives et leur répercussion sur la capacité fonctionnelle de l'appareil cardio-vasculaire, respiratoire et digestif.

3) Les troubles métaboliques et endocriniens.

4) Les troubles de l'appareil locomoteur.

Des essais cliniques furent donc entrepris au début de l'année 1959 sous la direction du Professeur Bourlière qui a bien voulu nous permettre de collaborer à ce travail.

Ces essais ont porté sur deux sortes de sujets :

1) 36 d'entre eux étaient hospitalisés;

2) 30 autres ont suivi le traitement en continuant leurs occupations courantes.

Chapitre II

Résultats des essais du «53-11 C» sur les sujets hospitalisés

L'étude a porté sur 36 sujets répartis, afin de faciliter l'observation, en deux groupes plus ou moins homogènes selon la gravité des stigmates pathologiques et l'indice grabataire, selon leur profession et les conditions antérieures de milieu.

Le premier groupe comprenait dix-huit sujets (dix traités au « 53-11 C » et huit traités au « Placebo ») dont l'âge variait de 49 à 83 ans. La plupart d'entre eux étaient des retraités ayant été dans la grande majorité des cas des travailleurs manuels urbains (ouvriers métallurgistes, mineurs, femmes de ménage, etc...).

Parmi les troubles variés qu'ils présentaient, nous avons trouvé une prédominance des troubles circulatoires et du système nerveux central avec altération de la conscience, du comportement général, de l'intelligence. L'indice grabataire de ces malades était très élevé.

Le deuxième groupe comprenait 18 hommes (10 traités au « 53-11 C », 8 n'ont eu que du Placebo), d'âge compris entre 50 et 81 ans; la plupart étant des retraités ayant été travailleurs manuels agricoles.

Ce groupe présentait surtout des troubles du système nerveux central; leur indice grabataire était moins élevé que celui du premier groupe.

Tous ces sujets que nous suivions depuis un certain temps étaient hospitalisés depuis au moins 6 mois avant le début du traitement et n'avaient aucune sorte d'activité professionnelle.

PREMIER GROUPE

MANUELS A PREDOMINANCE URBAINE

Cas n° 1.

M. R... Jacques, 71 ans, ancien mineur.

Admis à l'hôpital en mai 1958 pour trombartérite du membre inférieur gauche avec atrophie osseuse.

Antécédents : claudication intermittente depuis 1939. Sympathectomie en 1957.

Etat du malade avant traitement :

— Plaie ouverte du pied gauche avec forte cyanose de la jambe gauche. Les radiographies montrent une importante atrophie osseuse du tibia, de l'astragale et des métatarsiens (indice oscillométrique très diminué au tiers supérieur de la jambe et au tiers inférieur de la cuisse gauches - vibrations).

— L'état général du malade est ébranlé, surtout par une névrose dépressive, ce qui lui fait refuser l'amputation.

— Très fatigué, indifférent, incapable de tout effort intellectuel.

— Peau et muqueuses sèches.

— Thorax d'aspect normal. Quelques râles sibilants à la base du poumon droit.

— Cœur de diamètre normal. Bruits cardiaques assourdis. Choc apexien imperceptible. Rythme normal. Tension artérielle 16/9,5. Pouls 86. Abdomen souple. Le foie déborde de deux doigts. Hernie inguinale volumineuse droite (origine post-traumatique). Appétit et transit intestinaux normaux. Loges rénales libres, mictions normales.

— Réflexes cutanés et ostéo-tendineux normaux.

— Cholestérol total : 2,20 g °/₀₀ ; Kunkel-phénol 24 U.V. ; acide urique : 38 mg ; taux de prothrombine : 98 % ; 17 cétostéroïdes, 4,5 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 4,2 mg ; créatinine : 0,83 g ; urée sanguine : 0,38 g ; glycémie : 1,02 g.

26-6-59. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

Amélioration de l'état général. Le malade devient confiant et accepte l'amputation de la jambe gauche, qui est effectuée en juillet 1959. La cicatrisation est rapide.

20-8-59. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

On constate une amélioration rapide de la mémoire, de l'attention. Le malade est intéressé par la lecture, la musique et tout ce qui concerne le milieu environnant.

Au point de vue biologique, on note une élévation du chiffre des 17 cétostéroïdes (6,65 mg) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (9,30 mg) ; une chute modérée du taux de prothrombine et une augmentation modérée de la diurèse.

— Quatre mois après l'arrêt du traitement, l'amélioration obtenue persiste.

Cas n° 2.

M. K... Serge, 69 ans, manœuvre retraité.

Admis à l'hôpital en mai 1955 pour asthme, cardiopathie et instabilité psychique.

Antécédents : Blessé de guerre 1914. Fracture consolidée à la 7e, 8e et 9e côte de l'hémothrorax gauche.

Etat du malade avant traitement :

— Crises dyspnéiques d'effort et en décubitus.
— Douleurs épigastriques avec pyrosis après les repas.
— Instabilité psychique et anxiété.
— Electrocardiogramme : hypertrophie auriculaire et ventriculaire droite avec bloc de la branche droite. T.A. : 15/7,5 ; pouls : 72.
— Indice oscillométrique réduit.

— Cholestérol total : 2,10 °/₀₀ ; kunkel phénol : 20 U.V. ; acide urique : 41 mg ; taux de prothrombine : 95 % ; 17 cétostéroïdes : 4,60 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,61 mg ; créatinine : 0,74 g ; urée sanguine : 0,30 g ; glycémie : 1,10 g.

22-6-59. — *Après première cure de 12 injections de « 53-11 C »* :

— On constate une régression importante des crises dyspnéiques, soit en fréquence, soit en intensité. Disparition des douleurs épigastriques. Augmentation de poids (1 kg). Amélioration de l'indice oscillométrique et de la force musculaire. Amélioration spectaculaire de l'état psychique : le malade est mieux équilibré, lit beaucoup, espère reprendre bientôt son travail et insiste pour continuer le traitement.

— Au point de vue biologique, on constate une élévation des 17 cétostéroïdes (6,93 mg) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (5,32 mg) dès la fin du traitement. Onze jours après la fin du traitement, les chiffres reviennent à leur taux initial.

26-7-1959. — *Après deuxième cure de 12 injections de « 53-11 C »* :

Le malade présente un état de santé excellent et demande un congé à l'hospice pour reprendre son travail au cours de l'été.

— Ce malade, revu quatre mois plus tard, se trouve toujours en excellente santé, très bon état d'esprit, bon sommeil, bon appétit, ne ressent aucune fatigue après le travail.

Cas n° 3.

M. L... Jean, 83 ans, ancien jockey.

Admis à l'hôpital le 7-10-1957 pour hypertension artérielle, vertiges, lipothymies, psoriasis du cuir chevelu.

Antécédents : Congestion cérébrale en 1954 avec hémiparésie gauche. Fracture tibio-péronaire et radio-cubitale (après chute de cheval).

Etat du malade avant traitement :

Etat général médiocre. Poids : 43 kg. Peau sèche, amincie. Cheveux friables. De nombreux placards avec exfoliation lamellaire au niveau du cuir chevelu. Placards d'hyperpigmentation sur la face des mains et au niveau des chevilles. Sclérose artérielle circinnée frontale et latéro-temporale. Artères humérales dures. Réflexes cutanés et ostéo-tendineux normaux à droite, réduits à gauche.

Gros cœur, rythme régulier ; souffle systolique au foyer aortique ; tension artérielle : 22/11,5 ; pouls : 84 ; vertiges, acouphènes.

12-5-59. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » + *Sarpagan :*

Amélioration de l'état général (force musculaire, appétit, reprise de poids). Régression modérée des troubles vestibulaires. Malgré le Sarpagan, la tension artérielle continue à osciller entre 22/11,5 et 24/12,5.

20-8-59. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

L'amélioration de l'état général persiste.

La tension artérielle passe de 24/12,5 à 20/10,5, mais les vertiges réapparaissent.

— Le malade quitte l'hôpital. N'a pas été revu.

Cas n° 4.

M. J... Achille, 75 ans, marin puis jardinier.

Admis à l'hôpital pour artériosclérose cérébrale, hypertension artérielle, gastralgies, instabilité psychique.

Antécédents : Dysenterie, hémiplégie gauche avec récupération partielle.

Etat du malade avant traitement :

— Etat général médiocre.

— Troubles de l'intelligence : apathie, indifférence complète pour le milieu environnant ; perte de la mémoire.

— Hémiparésie gauche ; force musculaire diminuée.

— Tension artérielle : 19/10,5 ; pouls : 64.

— Gastralgies avec sensation de brûlures épigastriques, aigreurs, borborygmes.

— Coxarthrose bilatérale ; semi-ankylose du genou gauche.

— Cholestérol total : 2,16 g ; kunkel phénol : 21 U.V. ; taux de prothrombine : 98 % ; 17 cétostéroïdes : 1,83 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 0,89 mg ; créatinine : 0,725 ; urée sanguine : 0,35 g ; glycémie : 0,95 g.

20-6-59. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Amélioration de l'état général. Le malade semble être mieux équilibré, plus intéressé par le milieu environnant.

— La force musculaire a augmenté.

— Les douleurs épigastriques et les aigreurs ont disparu.

— L'hypertension artérielle est sans changement.

— Elévation des 17 cétostéroïdes (1,95 mg) et surtout des 17 hydroxycorticostéroïdes (5,1 mg).

28-8-59. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

L'amélioration obtenue persiste.

La tension artérielle a diminué après adjonction de Réserpine.

— Malade revu trois mois après la fin du traitement : l'état général reste amélioré mais les gastralgies ont réapparu.

Cas n° 5.

M. M. Pedro, 68 ans, cheminot retraité.

Admis à l'hôpital en septembre 1950 pour hémiplégie gauche.

Antécédents : Fracture du col fémoral gauche non consolidée. Œdème pulmonaire et aigu.

Etat du malade avant traitement :

— Hémiparésie gauche ; hypotrophie musculaire du membre inférieur gauche ; troubles de la sensibilité profonde et superficielle. Réflexes rotulien et achilléen diminués à gauche. Tension artérielle : 22/10,5 ; pouls : 90.

— 2e bruit intense à la base ; dyspnée d'effort.

— ECG : hypertrophie ventriculaire gauche.

— Radiographie : gros cœur ; gros ventricule gauche, déroulement de l'aorte.

— Le foie est dur et déborde de deux doigts de rebord costal.

— Cholestérol total : 2,46 g ; Kunkel-phénol : 30 U.V. ; acide urique : 40 mg ; taux de prothrombine : 85 % ; 17 cétostéroïdes : 6,60 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 6,42 mg ; créatinine : 1 g ; urée sanguine : 0,41 g ; glycémie : 1,06 g.

12-5-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Correction des troubles de la sensibilité.

— Baisse modérée de la tension artérielle (21/10,5).

26-6-59. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Baisse de la tension artérielle (18,5/10).

— La dyspnée d'effort persiste encore, mais sous une forme très atténuée.

— Le foie est moins dur (déborde de deux doigts).

— Le malade revu trois mois après la fin du traitement, se trouve en bon état général. L'amélioration obtenue persiste.

Cas n° 6.

M. L... Joseph, 53 ans, comptable.

Admis à l'hôpital en mars 1959 pour fracture bilatérale du col du fémur.

Etat du malade avant traitement :

— La fracture bilatérale du col du fémur a été provoquée par un accident en milieu hospitalier en 1957. L'intervention chirurgicale pratiquée constituant un échec, il s'ensuit une atrophie musculaire des membres inférieurs, avec déformation plantaire (pieds équins).

— Troubles de trophicité de la peau des membres inférieurs : plaies atones, etc...

— Le malade est déprimé, se lamente souvent, est irritable et porte sa colère sur les médecins, qui l'ont rendu invalide.

Cholestérol total : 1,80 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 18 U.V. ; taux de prothrombine : 97 % ; 17 cétostéroïdes : 2,64 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,495 mg ; créatinine : 0,57 g ; urée sanguine : 0,28 g ; glycémie : 1,03 g.

4-6-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Le malade se sent mieux, a meilleur appétit, prétend avoir repris du poids (une pesée correcte est difficile à réaliser chez ce malade).

— Amélioration de la force musculaire des bras.

— L'atrophie musculaire des membres inférieurs est inchangée.

— Au point de vue biologique : élévation de 17 cétostéroïdes (3,14 mg) ; et des hydroxycorticostéroïdes (4,7 mg) ; chute du taux de prothrombine (58 %).

29-8-59. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— L'amélioration de l'état général persiste.

— L'excrétion des 17 cétostéroïdes (4,75 mg) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (6,80 mg) a encore augmenté.

— Troubles trophiques des membres inférieurs non modifiés.

— Le malade revu trois mois après la fin du traitement présente une atrophie musculaire importante des membres inférieurs.

Cas n° 7.

Mme O... Léontine, 83 ans, bibliothécaire retraitée.

Admise à l'hôpital en mars 1956 pour état dépressif, tentative de suicide.

Antécédents : Troubles de la ménopause, cholécystite, prolapsus de l'utérus.

Etat de la malade avant traitement :

— Etat général médiocre.

— La malade présente, depuis quelques années, des troubles psychiques dus à un état déficitaire cérébral à allure sénile.

— Irritabilité, avec agitation et insomnies, entrecoupée d'épisodes d'inertie.

— Gros cœur avec souffle systolique au foyer aortique.

— Emphysème pulmonaire.

— Importante déformation arthrosique des petites articulations.

— Cholestérol total : 2,10 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 16 U.V. ; acide urique : 32 mg ; taux de prothrombine : 93 % ; 17 cétostéroïdes : 2,16 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 4,02 mg ; créatinine : 0,88 g ; urée sanguine :0,38 g ; glycémie : 0,97 g.

24-6-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Amélioration de l'état général. La malade se lamente moins. La conscience est plus claire. Les crises d'irritabilité et de mélancolie sont plus espacées. Durant ces intervalles, la malade est plus sociable, montre de l'intérêt pour les menus travaux de ménage et soins personnels. Amélioration modérée de la mémoire.

— Aucune modification biologique.

28-8-1959. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— L'amélioration persiste sans qu'on puisse toutefois supprimer Largactyl et barbituriques.

— Revue deux mois après, les troubles de la conscience persistent malgré de fortes doses de Largactyl et de Phénergan.

Cas n° 8.

Mme C... Marie, 76 ans, ouvrière agricole.

Admise à l'hospice en décembre 1949 pour trouble de la ménopause, anxiété.

Antécédents : Broncho-pneumonie, cholecystectomie, thrombophlébite, éventration.

Etat de la malade avant traitement :

— Hypertonie pyramidale et extrapyramidale à allure sénile (regard figé) ; tremblements exagérés par l'émotion.

— Migraines, vertiges, acouphènes.

— Hypertrophie ventriculaire gauche. Hypertension oscillant entre 18,5/10 et 22/11,5, signe du lacet positif, au moindre traumatisme, une ecchymose apparaît.

— Artérite des membres inférieurs.

— Indice oscillométrique nul.

— Cholestérol total : 1,98 g ; Kunkel phénol : 21 U.V. ; acide urique : 35 mg ; taux de prothrombine : 76 % ; 17 cétostéroïdes : 1,26 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,83 mg ; créatinine : 0,352 g ; urée sanguine : 0,38 g ; glycémie : 1,05 g.

24-6-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— On ne constate pas de progrès appréciables. Amélioration modérée de la force musculaire.

— Aucune modification biologique.

29-8-1959. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— La malade est plus tranquille ; bon sommeil.

— Réactivité corticale nettement améliorée.

— Les vertiges et les acouphènes persistent.

Cas n° 9.

Mme D... Marie-Louise, 72 ans, femme de ménage.

Admise à l'hôpital en juin 1952 pour état dépressif.

Antécédents : Troubles de la ménopause ; sténose pilorique.

Etat de la malade avant traitement :

— Blocage extrapyramidal, fixité du regard, trémulations, acroparesthésie.

— Répond avec difficulté aux questions posées.

— Troubles de la mémoire et de l'attention. Vit isolée. Evite tout contact avec les autres malades. Tenue vestimentaire négligée. Refuse souvent de s'alimenter. Se plaint d'insomnies et de palpitations.

— Tachycardie, pouls : 102 ; T.A. : 11/6.

— Cholestérol total : 2,94 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 90 U.V. ; taux de prothrombine : 92 % ; 17 cétostéroïdes : 4,10 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 4,14 mg ; créatinine : 0,730 g ; urée sanguine : 0,35 g ; glycémie : 1,12 g.

26-6-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Amélioration importante de la mémoire et de l'attention. Moins dépri-

mée, plus soignée dans sa tenue et dans ses soins d'hygiène. L'appétit et le sommeil sont revenus. Moins de palpitations (pouls : 98).

28-8-1959. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— L'amélioration persiste. La malade continue à parler de ses malheurs passés, mais se montre résignée, accepte la vie d'hospice.

— Diminution de la rigidité : la malade se déplace mieux.

— Revue quatre mois après la fin de la deuxième cure, l'amélioration persiste partiellement, la malade présentant de nouveau une tendance à l'isolement et à la dépression.

Cas n° 10.

Mlle B... Caroline, 49 ans, ouvrière agricole.

Admise à l'hôpital pour maladie de Parkinson.

Antécédents : Encéphalite à 16 ans. Tremblement et rigidité à partir de 18 ans.

Etat de la malade avant traitement :

— La malade tient la tête en flexion latérale et bave abondamment.

— Regard figé. Ptose palpébrale.

— Très forts tremblements : main gauche cherchant à modérer les tremblements de la main droite.

— Ne peut pas se déplacer : tendance à tomber après quelques pas.

— Important blocage extrapyramidal.

— Labilité psychique. Irritabilité, insomnie, inappétence.

— Placards de psoriasis sur la face et le corps.

— Cholestérol total : 2,22 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 19 U.V. ; acide urique : 33 mg ; taux de prothrombine : 89 % ; 17 cétostéroïdes : 3,13 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 6,4 mg, créatinine : 0,715 g ; urée sanguine : 0,34 g ; glycémie : 1,02 g.

24-6-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Importante amélioration de la rigidité. Légère diminution des tremblements.

— La malade a un regard plus mobile. Attention et intérêt pour le milieu environnant. La malade peut descendre et monter les escaliers sans aide, demande à aller à la messe, fait des promenades et participe à la conversation. Parle plus fort, articule mieux et bave beaucoup moins.

— Au point de vue biologique, élévation des 17 cétostéroïdes (5,75) ; 17 hydroxycorticostéroïdes sans changement.

28-8-1959. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— L'amélioration persiste. La malade est plus optimiste, parfois souriante.

— Amélioration du psoriasis.

— Malade revue quatre mois après la fin du traitement : l'amélioration n'a pas persisté.

Cas n° 11.

M. C... André, 53 ans, cuisinier.

Admis à l'hôpital en juin 1952 pour troubles des sphincters : incontinence, pneumopathie aiguë.

Antécédents : Ethylisme ; amputation des 2/3 des jambes.

Etat du malade avant traitement :

— Troubles de la conscience. Perte de la mémoire, de l'attention et de l'intérêt. Difficultés de langage.

— Le malade reste inerte, bave.

— Face symétrique. Macroglossie.

— Incontinence passive des matières fécales et de l'urine.

— Erythème pernio du tiers supérieur des jambes et des cuisses.

— Cholestérol total : 2,76 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 29 U.V. ; acide urique : 28 mg ; taux de prothrombine : 57 % ; 17 cétostéroïdes : 2 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 4,2 mg ; créatinine : 0,52 g ; urée : 0,43 g ; glycémie : 1,15 g.

12-5-1959. — *Après première cure de 12 injections de « Placebo », sérum physiologique.*

— Pas de modifications importantes à signaler.

26-6-1959. — *Après deuxième cure de 12 injections de « Placebo », sérum physiologique + vitamine C.*

— R. A. S.

— Le malade, revu deux mois après, ne présente aucune modification clinique.

Cas n° 12.

M. M... Pierre, 87 ans, ancien boulanger.

Admis à l'hôpital le 12-6-1958 pour ostéoarthrose déformante de la colonne vertébrale et des extrémités.

Antécédents : Rhumatisme articulaire aigu à 20 ans.

Etat du malade avant traitement :

— Artériosclérose cérébrale avec troubles de l'intelligence : perte de la mémoire et de l'intérêt pour le milieu environnant.

— Mélanodermie. T.A. 15/9.

— Déformation de la cage thoracique. Cyphose.

— Polyarthrose déformante des petites articulations sans douleur spontanée.

— Cholestérol total : 2,36 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 30 U.V. ; acide urique : 42 mg ; taux de prothrombine : 74 % ; 17 cétostéroïdes : 4,05 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,4 mg ; créatinine : 1 g ; urée : 0,28 g ; glycémie : 1,07 g.

12-5-1959. — *Après première cure de 12 injections de « Placebo » (sérum physiologique).*

— Pas de modifications cliniques ou biologiques.

26-6-1959. — *Après deuxième cure de 12 injections de « Placebo » (sérum physiologique).*

R. A. S. au point de vue biologique.

Le malade se sent plus fatigué.

Cas n° 13.

M. B... Jean-Marie, 81 ans, vétérinaire retraité.

Admis à l'hôpital en janvier 1959 pour polyarthrite chronique évolutive.

Antécédents : Polyarthrite chronique depuis 1947.

Etat du malade avant traitement :

— Cyphose dorsale. Déformations des articulations de la main.

— Coxarthrose bilatérale plus marquée à droite.

— Atrophie osseuse : ostéoporose et décalcification.

— Hernie inguinale à droite.

— Cholestérol total : 1,98 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 24 U.V. ; acide urique : 41 mg ; taux de prothrombine : 67 % ; 17 cétostéroïdes : 4,6 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,16 mg ; créatinine : 1,2 g ; urée sanguine : 0,35 g ; glycémie : 1,05 g.

12-5-1959. — *Après première cure de 12 injections de « Placebo » (sérum physiologique).*

— Pas de modification importante à signaler en dehors d'une amélioration des arthralgies.

26-6-1959. — *Après deuxième cure de 12 injections de « Placebo » (sérum physiologique + vitamine C).*

— L'amélioration des arthralgies persiste

Cas n° 14.

M. B... Joseph. 86 ans, ancien cordonnier.

Admis à l'hôpital en juillet 1957 pour ischémie cérébrale et hémiplégie droite.

Etat du malade avant traitement :

— Troubles de la mémoire et dysarthrie.

— Arythmie extra-systolique.

— Hypertension artérielle, vertiges, démarche titubante.

— Déformation des petites articulations des mains (subluxation métacarpo-phalangienne).

— Cholestérol total : 2,10 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 23 U.V. ; acide urique : 38 mg ; taux de prothrombine : 81 % ; 17 cétostéroïdes : 3,75 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,28 mg ; créatinine : 0,85 g ; urée sanguine : 0,40 g ; glycémie : 1,08 mg.

12-5-1959. — *Après première cure de 12 injections de « Placebo » (sérum physiologique).*

— Pas de modifications cliniques ou biologiques à signaler.

26-6-1959. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de « Placebo » (sérum physiologique + vitamine C).*

— R. A. S.

Cas n° 15.

M. L... Pierre, 80 ans, ancien mosaïste.

Admis à l'hôpital en septembre 1958 pour asthme bronchique.

Etat du malade avant traitement :

— Réactivité corticale normale.

— Crises dyspnéiques fréquentes.

— Râles bronchiques. Expectorations matinales.

— Emphysème pulmonaire.

— Cholestérol total : 1,80 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 20 U.V. ; acide urique : 41 mg ; taux de prothrombine : 70 % ; 17 cétostéroïdes : 4,6 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 3 mg ; créatinine : 0,98 g ; urée sanguine : 0,32 g ; glycémie : 1,15 g.

12-5-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de « Placebo » :*

Pas de modifications importantes objectives et subjectives.

Tests biologiques sans changement appréciable.

24-6-1959. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de « Placebo » :*

Pas de modiocation appréciable de la dyspnée.

On note cependant une certaine amélioration de l'état général.

Cas n° 16.

M. P... Jean, 81 ans, ancien transporteur.

Admis à l'hôpital en juin 1958 pour emphysème pulmonaire, insuffisance cardiaque.

Antécédents : Prostatectomie, broncho-pneumonie.

Etat du malade avant traitement :

— Dyspnée avec prédominance nocturne s'accompagnant de cyanose.

—Thorax en tonneau. Râles bronchiques. Hypersonorité. Expiration prolongée.

— Gros cœur avec prédominance ventriculaire gauche. Souffle systolique en nappe. Carotides battantes.

- Gros foie dur, douloureux.

Démarche lente. Posture sénile.

— Cholestérol total : 1,92 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 21 U.V. ; acide urique : 39 mg ; taux de prothrombine : 78 % ; 17 cétostéroïdes : 4,6 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,8 mg ; créatinine : 1,2 g ; urée sanguine : 0,32 g ; glycémie : 1,15 g.

13-5-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de « Placebo » (sérum physiologique).*

Pas de modifications importantes.

26-6-1959. — *Après deuxième cure de 12 injections de « Placebo » (sérum physiologique + vitamine C).*

— Amélioration de la force musculaire.

— R. A. S. au point de vue biologique.

— Le malade n'a pas été revu.

Cas n° 17.

M. A... Séraphin, 84 ans, ancien artisan.

Admis à l'hôpital en janvier 1958 pour néoplasme thyroïdien (?).

Antécédents : Kyste thyroïdien. Ablation chirurgicale en 1900. En 1951, entre à l'hôpital de Purpan, à Toulouse, puis est transféré au C.R.A.C. pour R.X. thérapie, 25 séances, 5.800 r).

Etat du malade avant traitement :

Goître de mobilité réduite. Mouvements de déglutition normaux.

— Le malade ressent une brûlure œsophagienne après l'ingestion d'aliments salés ou acides.

— Artérite des membres inférieurs.

— Perte de la mémoire, de l'attention, de l'intérêt.

— Dysarthrite.

— Cholestérol total : 1,88 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 21 U.V. ; acide urique : 40 mg ; taux de prothrombine : 75 % ; 17 cétostéroïdes : 0,35 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 3,46 mg ; créatinine : 0,48 mg ; urée sanguine : 0,30 g ; glycémie : 1,18 g.

12-5-1959. — *Après première cure de 12 injections de « Placebo » :*

— Pas de modification importante à signaler. On note cependant une élévation des 17 cétostéroïdes (2,83 mg) sans modification des 17 hydroxycorticostéroïdes.

26-6-1959. — *Après deuxième cure de 12 injections de « Placebo » (sérum physiologique).*

Etat stationnaire.

Cas n° 18.

M. P... Louis, 80 ans, ancien mécanicien.

Admis à l'hôpital en octobre 1958 pour hypertension artérielle, artériosclérose, surdité.

Etat du malade avant traitement :

— Troubles de la conscience. Lacunes de la mémoire visuelle et acoustique. Anxiété. Phobies.

— Arythmie. Tachycardie (pouls : 88-100 ; tension artérielle : 18/10 et 19/10,5) ; souffle systolique en nappe).

— Cholestérol total : 1,92 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 20 U.V. ; acide urique : 28 mg ; taux de prothrombine : 64 % ; 17 cétostéroïdes : 1,7 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 0,8 mg ; créatinine : 0,43 g ; urée sanguine : 0,41 g ; glycémie : 1,08 g.

12-5-1959. — *Après première cure de* 12 *injections de « Placebo » (sérum physiologique).*

Pas de changements cliniques ou biologiques appréciables.

26-6-1959. — *Après deuxième cure de* 12 *injections de « Placebo » (sérum physiologique + vitamine C) :*

L'anxiété et les idées de contrainte persistent. On note cependant une amélioration de l'état général.

DEUXIEME GROUPE

MANUELS A PREDOMINANCE RURALE

Cas n° 19.

M. B... Jean-Louis, 55 ans, ouvrier agricole.

Admis à l'hôpital en juillet 1959 pour fatigue générale, myalgies, arthrite du genou droit.

Antécédents : Affection fébrile non diagnostiquée en mars 1959.

Etat du malade avant traitement :

— Très affaibli. Perte de poids (3 kg). Déprimé. Reste en permanence au lit à cause de la fatigue. Anorexie.

— Se déplace lentement, courbé par la lombalgie bilatérale. Traîne la jambe droite. Douleur du genou droit sans tuméfaction.

— Mouvements limités.

— Hémogramme normal.

— Cholestérol total : 1,84 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 22 U.V. ; acide urique : 42 mg ; taux de prothrombine : 92 % ; 17 cétostéroïdes : 5,7 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 3,6 mg ; créatinine : 0,97 g ; diurèse : 1.590 ml ; urée sanguine : 0,28 g ; glycémie : 1,03 g.

9-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C » :

— Amélioration spectaculaire de l'état général.

— Le malade éprouve une sensation de bien-être. Son moral est excellent. On note la disparition des myalgies et des lombalgies.

— Reprise de poids (1 kg). Se déplace facilement. Reste très peu au lit.

— Elévation des 17 cétostéroïdes (8,8 mg) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (5,25 mg).

Cas n° 20.

M. M... Jaime, 75 ans, ancien dessinateur.

Admis à l'hôpital en octobre 1957 pour artériosclérose et emphysème pulmonaire.

Etat du malade avant traitement :

— Instabilité psychique. Perte de la mémoire.

— Fatigue générale. Troubles du rythme cardiaque, allure sénile : extrasystoles isolées, après effort : se produisant en salve avec palpitations mais sans algie précordiale.

— Bradycardie.

— Dyspnée d'effort ; emphysème pulmonaire.

— Thorax cylindrique avec scoliose dorsale.

— Cholestérol total : 1,86 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 19 U.V. ; acide urique : 35 mg ; taux de prothrombine : 89 % ; 17 cétostéroïdes : 4,32 mg ; 17 hydroxy-

corticostéroïdes : 2,16 mg ; créatinine : 0,87 g ; diurèse : 1.210 ml ; urée sanguine : 0,41 g ; glycémie : 1,09 g

22-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C » :

Etat général stationnaire.

Amélioration modérée du sommeil et des troubles cardio-pulmonaires.

— Elévation des 17 cétostéroïdes après la première cure (7,1 mg) et chute au-dessous du taux initial après la deuxième cure. Les 17 hydroxycorticostéroïdes sont passés successivement à 2,28 mg, puis à 2,92 mg.

Cas n° 21.

M. B... Edouard, 65 ans, ouvrier agricole.

Admis à l'hôpital en août 1959 pour fatigue générale, vertiges, entérite, asthme (?).

Antécédents : Entérite muco-membraneuse chronique. Pneumopathie aiguë.

Etat du malade avant traitement :

— Aptitudes intellectuelles médiocres. Perte de la mémoire. Angoisse. Vertiges. Acouphènes.

— Sclérose artérielle périphérique.

— Gros cœur. Tachycardie modérée (pouls : 88, très exagéré à l'effort), souffle systolique au foyer aortique.

Electrocardiogramme : signe de surcharge ventriculaire gauche (T. A. 16'8,5). Dyspnée d'effort avec douleur précordiale.

— Thorax en tonneau. Râles bronchiques. Hyperpnée.

— Posture et démarche séniles. Craint de marcher à cause des vertiges.

— Cholestérol total : 1,89 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 22 U.V. ; acide urique : 32 mg ; taux de prothrombine : 85 % ; 17 cétostéroïdes : 3,5 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,47 mg ; créatinine : 0,98 g ; diurèse : 1.590 ml ; urée sanguine : 0,40 g ; glycémie : 1,08 g.

9-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C » :

— Amélioration de l'état général. Le malade ne ressent plus de fatigue. L'appétit est revenu (reprise de poids : 1 kg).

— Les crises dyspnéiques et les algies précordiales semblent être espacées. Le pouls est passé de 98 à 80.

— Indice oscillométrique inchangé.

— Elévation des 17 cétostéroïdes (4,5) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (2,27), puis abaissement à la fin de la deuxième cure, au-dessous des chiffres initiaux.

— Aucune modification significative des autres tests biologiques, à part une chute modérée du taux de prothrombine (8 %).

Cas n° 22.

M. M... Joseph, 44 ans, manœuvre.

Admis à l'hôpital pour séquelles après péritonite bacillaire. Asthénie.

Antécédents : Pleurite. Néphrite aiguë. Péritonite bacillaire. Amygdalite chronique.

Etat du malade avant traitement :

Le malade est voûté, vieilli, déprimé, affaibli. Les téguments sont pâles, l'appétit médiocre, l'abdomen souple, sensible à la palpation (2 ou 3 selles par jour).

— Cholestérol total : 1,72 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 19 U.V. ; acide urique : 36 mg ; taux de prothrombine : 87 % ; 17 cétostéroïdes : 6,9 mg ; 17 hydroxy-corticostéroïdes : 4,9 mg ; créatinine : 1,23 g ; diurèse : 1.200 ml ; urée sanguine : 0,36 g ; glycémie : 1,08 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C »

Aucune amélioration.

Cas n° 23.

M. B... Pascal, 58 ans, ancien commerçant.

Admis à l'hôpital en mai 1957 pour état dépressif.

Antécédents : Dépression nerveuse ancienne. Ethylisme chronique.
Etat du malade avant traitement :

— Paraît plus que son âge. Vit isolé. Indifférent à tout, évite tout contact avec les autres malades. Timide. Tenue vestimentaire correcte. Se plaint d'insomnies. Tremblements, démarche lente, titubante.

— B W négatif.

— Cholestérol total : 2,32 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 29 U.V. ; acide urique : 36 mg ; taux de prothrombine : 81 % ; 17 cétostéroïdes : 8,7 mg ; 17 hydroxy-corticostéroïdes : 4,95 mg ; créatinine : 1,52 g ; diurèse : 1.760 ml ; urée sanguine : 0,28 g ; glycémie : 1,02 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C »

Aucune amélioration clinique ou biologique.

Cas n° 24.

M. B... Raymond, 67 ans, ancien mécanicien.

Admis à l'hôpital en juin 1956 pour asthme, emphysème pulmonaire. Asthénie.

Antécédents : Hépatite, asthme bronchique.

Etat du malade avant traitement :

— Fatigue générale. Myalgies. Dépression. Bourdonnements d'oreille. Troubles visuels. Tremblements des mains (depuis deux ans, ne peut pas se raser seul).

— Thorax en tonneau. Râles bronchiques diffus. Crises dysnéiques fréquentes avec oppression précordiale. Toux et expectorations. Bruits cardiaques assourdis. T. A. : 18/8,5 ; pouls : 76.

Anorexie ; constipation chronique, ballonnement cæcal.

— Cholestérol total : 2,72 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 53 U.V. ; acide urique : 39 mg ; taux de prothrombine : 92 % ; 17 cétostéroïdes : 6,32 mg ; 17 hydroxy-corticostéroïdes : 3,18 mg ; créatinine : 1,32 g ; diurèse : 1.140 ml ; urée sanguine : 0,46 g ; glycémie : 1,19 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C » :

Amélioration de la fatigue générale et des myalgies.

Les troubles visuels, les tremblements des mains et la force musculaire sont inchangés.

Elévation des 17 cétostéroïdes (8 mg) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (5,70 mg) après la première cure. Retour au taux initial après la deuxième cure.

— Un mois après arrêt du traitement : état stationnaire.

Cas n° 25

M. B... Jacques, 74 ans, ancien cultivateur.

Admis à l'hôpital en février 1956 pour hémiparésie droite et polyarthropathie chronique.

Antécédents : hémiplégie droite.

Etat du malade avant traitement :

— Hypertension artérielle (22/11,5).

— Bruits cardiaques assourdis. Pouls : 66.

— Céphalées. Vertiges avec tendance à tomber sur le côté droit. Tremblements des mains (allure sénile). Rigidité extra-pyramidale. Démarche lente. Posture sénile.

— Déformation des petites articulations. Arthralgies baro-sensibles.

— Cholestérol total : 2,08 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 24 U.V. ; acide urique 36 mg ; taux de prothrombine : 89 % ; 17 cétostéroïdes : 4,2 mg ; 17 hydrocorticostéroïdes : 2,25 mg ; créatinine : 0,86 g ; diurèse : 1630 ml ; urée sanguine : 0,48 g ; glycémie : 1,15 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C ».

— Diminution de la rigidité et de l'amplitude des tremblements.

— La tension artérielle passe de 22/11,5 à 17/9,5 après la première cure et à 18,5/10,5 après la deuxième cure.

— Le malade « se sent mieux », se plaint moins de céphalées et de vertiges.

— Pas de modifications biologiques appréciables à signaler.

— Un mois après l'arrêt du traitement, on ne constate aucun changement.

Cas n° 26.

M. R... Jean, ancien cimentier.

Admis à l'Hôpital en janvier 1955 pour polyarthrite chronique évolutive.

Etat du malade avant traitement :

— Etat général en rapport avec l'âge. Aptitudes intellectuelles assez bien conservées. Insomnies. Surdité gauche. Toux et expectorations matinales. Arythmie : fréquentes extra-systoles. Pouls : 64. T.A. : 20/11,5. Inappétence. Constipation. Polyarthralgie. Déformations articulaires. Démarche lente. Se fatigue vite.

— Cholestérol total : 2,28 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 41 U.V. ; acide urique : 32 mg ; taux de prothrombine : 88 % ; 17 cétostéroïdes : 2,76 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,96 mg ; créatinine : 0,88 g ; diurèse : 1710 ml ; urée sanguine : 0,31 g ; glycémie : 1,06 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de « 53-11 C ».*

— Diminution des arthralgies.

— Le malade se déplace plus facilement, se fatigue moins, reste moins au lit. Amélioration du sommeil et de l'appétit. Les extra-systoles sont plus rares.

— Après la première cure : élévation des 17 cétostéroïdes (5,19) mg) suivie d'une baisse après la deuxième cure (2,52 mg). Les 17 hydroxycorticostéroïdes se sont élevés légèrement de 2,96 mg à 4 mg.

— Un mois après l'arrêt du traitement, l'état du malade est stationnaire.

Cas n° 27.

M. H... Honoré, 52 ans, cultivateur.

Admis à l'Hôpital en novembre 1958 pour ankylose post-traumatique des articulations de la hanche.

Antécédents : Fracture du bassin en 1951. Ankyloses des articulations coxo-fémorales. Opéré en mars 1959. Sciatique bi-latérale. Myalgies. Perte de poids (12 kg).

Etat du malade avant traitement :

— Hypotrophie et hypotonie musculaire des membres inférieurs. Se déplace difficilement avec deux cannes.

— Myalgies. Se fatigue rapidement.

— Cholestérol total : 2,10 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 21 U.V. ; acide urique : 31 mg ; taux de prothrombine : 89 % ; 17 cétostéroïdes : 4,21 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 4,26 mg ; créatinine : 0,78 g ; diurèse : 1680 ml ; urée sanguine : 0,34 g ; glycémie : 1 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de « 53-11 C ».*

— Reprise de poids (1.5 kg). Se plaint moins de fatigue et de myalgies.

— Elévation modérée des 17 cétostéroïdes (5,8 mg) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (4,65 mg) après la première cure, et retour au taux initial après la deuxième cure.

— Revu un mois après l'arrêt du traitement : état stationnaire.

Cas n° 28.

M. P... Guillaume, 70 ans, ancien cultivateur.

Admis à l'Hôpital pour arthralgies et fatigue générale.

Antécédents : Arthrite du genou gauche.

Etat du malade avant traitement :

— Le malade se sent très fatigué, se déplace difficilement. Démarche peu sûre.

— Mobilité cervivale limitée. Craquements. Colonne vertébrale rigide. Scoliose dorsale. Déformation des articulations interphalangiennes. Coxarthrose bilatérale. Gonarthrose gauche.

— Le syndrome douloureux est d'intensité variable, barosensible.

— Cholestérol total : 1,92 °/₀₀ ; Kunkel phénol : 21 U.V. ; acide urique : 35 mg ; taux de prothrombine : 88 % ; 17 cétostéroïdes : 2,89 mg ; 17 hydroxycorti-

costéroïdes : 2,16 mg ; créatinine : 0,98 g ; diurèse : 1160 ml ; urée sanguine : 0,34 g ; glycémie : 1,04 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de* « 53-11 C ».

— Diminution de la fatigue générale. Les arthralgies persistent, mais l'intensité de la douleur est atténuée.

— Élévation des 17 cétostéroïdes (4,12 mg) et des 17 hydroxycorticostéroïdes (3,24 mg). Chute modérée du taux de prothrombine (72 %).

— Revu un mois après la fin du traitement, l'amélioration obtenue persiste.

MALADES TRAITÉS AU « PLACEBO »

Cas n° 29.

M. G... Louis, 79 ans, ancien cultivateur.

Admis à l'Hôpital pour rhumatisme chronique.

Antécédents : Premiers signes de rhumatisme au cours de la guerre 1914-18.

Etat du malade avant traitement :

— Troubles caractériels et de comportement. Posture sénile. Démarche lente (avec canne). Cypho-scoliose dorso-lombaire. Déformation des petites articulations. Arthralgies barosensibles. Artérite sénile des membres inférieurs (aplatissement de la courbe oscillométrique).

— Cholestérol total : 2,18 g ‰ ; Kunkel phénol : 24 U.V. ; acide urique : 32 mg ; taux de prothrombine : 84 % ; 17 cétostéroïdes : 2,11 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,45 ; créatinine : 0,93 g ; diurèse : 930 ml ; urée sanguine : 0,41 g ; glycémie : 1,02 g.

12-11-1959. — *Après une cure de 12 injections de « Placebo »* (*Sérum Physiologique*).

— Aucune modification clinique ou biologique appréciable.

Cas n° 30.

M. V... Jean, 84 ans, ancien maçon.

Antécédents : Broncho-pneumonie. Fréquentes poussées fébriles avec toux et expectorations. Accident de travail (fracture de la jambe et de l'avant-bras gauche).

Etat de la malade avant traitement :

— Malade très affaibli, avec idéation lente, mais sans altération importante des principales fonctions psychiques.

— Se déplace difficilement depuis cinq ans.

— Tremblement des mains.

— Thorax en entonnoir, hypersonore. Expiration prolongée avec râles musicaux. Toux principalement le matin, avec expectorations banales. Dyspnée exagérée par le moindre effort.

— Cœur : Bruits assourdis. Pouls : 62. T.A. : 17/9,5.

— Crampes musculaires : Œdèmes malléolaires.

— Cholestérol total : 1,92 °/₀₀ ; Kunkel phénol : 23 U.V. ; acide urique : 41 mg ; taux de prothrombine : 71 % ; 17 cétostéroïdes : 1,86 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,12 mg ; créantinine : 0,96 g ; diurèse : 880 ml ; urée sanguine : 0,42 g ; glycémie : 1,04 g.

14-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de « Placebo »* (*Sérum Physiologique*).

— Aucune modification clinique ou biologique à signaler.

Cas n° 31.

M. D... Roger, 51 ans, ouvrier agricole.

Antécédents: A 22 ans, épisode dysentérique suivi d'une arthérite du genou droit ; rhumatisme polyarticulaire aigu en 1945.

Etat du malade avant traitement :

— Malade très fatigué, anxieux, irascible.

— Douleurs et déformation des petites articulations, en particulier des mains.

— Le malade est sujet à des crises neuro-viscérales, parfois à allure paroxystique : Dyspnée, tremblements. Tachycardie. Sudoration et frissons. Pulsations épigastriques amples.

— Pouls : 78. T.A. : 15/9.

— Abdomen flasque, douloureux à la palpation profonde.

— Cholestérol total : 1,76 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 20 U.V. ; acide urique : 29 mg ; taux de prothrombine : 79 % ; 17 cétostéroïdes : 2,89 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,05 mg ; créatinine : 1,12 g ; diurèse : 890 ml ; urée sanguine : 0,36 g ; glycémie : 0,98 g.

18-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de « Placebo »* (*Sérum Physiologique*).

— Diminution de l'intensité des arthralgies et de la fatigue. Le malade reste moins au lit.

— Aucune modification biologique.

Cas n° 32.

M. D... Jean, 50 ans, mineur.

Admis à l'Hôpital pour coxarthrose bilatérale.

Antécédents: Accident (chute de bicyclette) à 16 ans.

— Depuis 1949 : Douleur localisée aux articulations de la hanche, d'abord de faible intensité et fugaces, puis plus fréquentes et plus intenses, s'accompagnant de fatigue et de crampes musculaires des membres inférieurs.

— Ethylisme chronique.

Etat du malade avant traitement :

— La mobilité des articulations coxo-fémorales est limitée. Signe de Lassègue : absent. Le malade se déplace à petits pas, ressent des douleurs en marchant et se fatigue rapidement.

— Perte partielle de la mémoire et manque absolu d'intérêt pour le milieu environnant.

— Cholestérol total : 2,15 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 27 U.V. ; acide urique : 29 mg ; taux de prothrombine : 89 % ; 17 cétostéroïdes : 5,83 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 3,79 mg ; créatinine : 1,12 g ; diurèse : 1260 ml ; urée sanguine : 0,28 g ; glycémie : 1,05 g.

14-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de « Placebo » (Sérum Physiologique).*

— Aucune modification clinique ou biologique appréciable.

Cas n° 33.

M. B... Prosper, 56 ans, ouvrier.

Admis à l'Hôpital pour asthme et emphysème.

Antécédents: Crises dyspnéiques depuis 1943. Pneumopathie non définie à 20 ans. Troubles allergiques.

Etat du malade avant traitement :

— Le malade paraît plus que son âge. Anxieux. Rides frontales très accentuées. Téguments pâles.

— Augmentation du diamètre antéro-postérieur du thorax. Cyphose. Crises de dyspnée survenant souvent la nuit. Expiration prolongée, sifflante. Râles bronchiques. Hypersonorité.

— Cœur : Bruits assourdis. Pouls : 78. T.A. : 15/9.

— Gros foie : Gastralgies post-prandiales et aérocolie.

— Cholestérol total : 2,15 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 26 U.V. ; acide urique : 36 mg ; taux de prothrombine : 89 % ; 17 cétostéroïdes : 2,76 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,06 mg ; créatinine : 0,98 g ; diurèse : 1120 ml ; urée sanguine : 0,29 g ; glycémie : 1,04 g.

12-11-1959. — *Après une cure de 12 injections de « Placebo » (Sérum Physiologique).*

- Aucune modification importante à signaler

Cas n° 34.

M. V... Louis, 53 ans, cultivateur.

Admis à l'Hôpital pour pneumopathie chronique. Insuffisance cardiaque compensée.

Antécédents: Rhumatisme articulaire aigu. Pneumopathie.

Etat du malade avant traitement :

- Malade constamment fatigué, présentant de fréquentes poussées fébriles.

- Crises atypiques d'œdème pulmonaire. Toux. Râles bronchiques. Submatité aux bases. Dyspnée d'effort.

— Gros cœur avec hypertrophie ventriculaire gauche. Bruits assourdis. Pouls : 88. T.A. : 13/7.

— Cholestérol total : 2,41 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 39 U.V. ; acide urique : 34 mg ; taux de prothrombine : 82 % ; 17 cétostéroïdes : 3,36 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 2,18 mg ; créatinine : 0,90 mg ; diurèse : 720 ml ; urée sanguine : 0,52 g ; glycémie : 1,05 g.

12-11-1959. — *Après une cure de* 12 *injections de « Placebo »* (*Sérum Physiologique*).

— Les crises dyspnéiques sont plus espacées. Le malade est moins anxieux.

— Pas de modification biologique.

Cas n° 35.

M. F... Pierre, 80 ans, cultivateur.

Admis à l'Hôpital pour emphysème pulmonaire et rhumatisme chronique.

Antécédents : Hépatite (?).

Etat du malade avant traitement :

— Altération importante des principales fonctions psychiques (perte de la mémoire et de l'attention). Indifférence pour le milieu ambiant.

— Prédominance du diamètre antéro-postérieur thoracique. Elargissement des espaces intercostaux. Expiration prolongée. Râles bronchiques. Hypersonorité.

— Choc apexien imperceptible. Bruits cardiaques très assourdis. Pouls : 64. T.A. : 18/10,5.

— Posture sénile. Mobilité articulaire limitée.

— Cholestérol total : 1,81 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 20 U.V. ; acide urique : 34 mg ; taux de prothrombine : 92 % ; 17 cétostéroïdes : 2,11 g ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,57 g ; créatinine : 0,98 g ; diurèse : 890 ml ; urée sanguine : 0,44 g ; glycémie : 0,98 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de* 12 *injections chacune de « Placebo »* (*Sérum Physiologique*).

— On ne constate aucune modification clinique ou biologique

Cas n° 36.

M. A... Albert, 57 ans, ouvrier agricole.

Admis à l'Hôpital pour angine de poitrine.

Antécédents : Cervicobrachialgie. Sciatique. Broncho-pneumonie (?).

Etat du malade avant traitement :

— Douleurs précordiales et dyspnée d'effort.

— Pouls : 78. T.A. : 15/8,5.

— La radioscopie montre un gros cœur avec hypertrophie ventriculaire gauche. ECG : signe d'hypertrophie ventriculaire gauche ; bloc de branche.

— Le malade évite tout effort physique par crainte de crises douloureuses.

— Artérite des membres inférieurs. Claudication intermittente.

— Cholestérol total : 2,43 g °/₀₀ ; Kunkel phénol : 29 U.V. ; acide urique : 33 mg ; taux de prothrombine : 84 % ; 17 cétostéroïdes : 3,29 mg ; 17 hydroxycorticostéroïdes : 1,96 mg ; créatinine : 1,02 g ; diurèse : 1050 ml ; urée sanguine : 0.41 g ; glycémie : 1,10 g.

12-11-1959. — *Après deux cures de 12 injections chacune de « Placebo »* (*Sérum Physiologique*).

— Aucune modification clinique ou biologique appréciable.

SUJETS HOSPITALISÉS

Numéro de l'observation	Age	Sexe	Durée du traitement	Subjectivement		Poids		Pouls		T.A.		F.M.	
				Avant	Après	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.
1. C... J.	71	M	2 mois	Etat dépressif. Fatigue. Indifférence.	Amélioration rapide et marquée de mémoire. Attention, Caractère.	78	80	86	76	16/9	16/9	29	33
2. K... S.	69	M	2 mois	Instabilité psychique. Anxiété.	Amélioration spectaculaire. Veut reprendre son travail.	69	70	72	74	12/7,5	12/7,5	50 10	60 60
3. L... J.	83	M	2 mois	Hypertension. Vertiges. Etat général médiocre.	Amélioration de l'état général.	43	45	84	82	22/11,5	20/10,5	30 25	35 16
4. T... A.....	75	M	2 mois	Hypertension. Instabilité psychique.	Amélioration du psychisme et de l'état général.	64	67	64	78	19/10,5	17/8,5	35 10	10 16
5. M... P. ...	68	M	2 mois	Hypertension. Hémiparésie gauche avec troubles sensitifs.	Amélioration des troubles de la sensibilité	79	78	90	86	22/10,5	19,5/10	60 40	65 40
6. L... J.	53	M	2 mois	Dépression. Irritabilité.	Amélioration du psychisme. Meilleur appétit.	51	53	100	94	13/7,5	12/7,5	45 40	65 50
7. O... L.....	83	F	2 mois	Etat dépressif. Sénilité.	Amélioration du psychisme et de l'état général.	64	64	88	84	14/9	14/9	20 5	25 10
8. C... M.	76	F	2 mois	Anxiété. Vertiges.	Amélioration discrète. Sommeil meilleur.	54	57	100	96	19/10	18,5/10	15 10	20 20
9. D... M.	72	F	2 mois	Etat dépressif.	Amélioration très nette du comportement.	56	56	102	98	11/6	11/6	15 20	15 20
10. B... C.	49	F	2 mois	Parkinson. Irritabilité.	Amélioration de rigidité. Caractère.	51	54	104	92	13/7,5	12,5/7	5 6	20 10
12. B... J.	55	M	2 mois	Fatigue générale. Anorexie. Ne veut pas se lever.	Amélioration de l'état général. Ne reste que 10 h. au lit.	62	63	72	72	14/8	14/8	50 47	55 50
20. M... J.	75	M	2 mois	Fatigue générale. Etat dépressif.	Amélioration modérée du sommeil. Etat général inchangé.	65	65	68	64	13,5/8	14/8	47 35	45 35
21. B... Ed. ...	65	M	2 mois	Fatigue générale. Vertiges. Angoisse.	Amélioration marquée de l'état général. Meilleur appétit.	62	63	88	80	16/8,5	15/,85	35 50	43 48
22. M... J.	44	M	2 mois	Asthénie. Mauvais état général.	Aucune amélioration	57	57	78	80	14/8	13,5/8	43 40	45 50
23. B... P.	58	M	2 mois	Etat dépressif. Ethylisme.	Aucune amélioration	85	85	72	76	15/7,5	15,6/8	70 65	65 60
24. B... R.	67	M	2 mois	Asthénie. Myalgies. Tremblement.	Amélioration de la fatigue et des douleurs.	65	65	76	76	15,5/8,5	15/8,5	35 32	25 30
25. B... J.	74	M	2 mois	Hypertension. Vertiges. Céphalées.	Amélioration des vertiges et céphalées.	67	68	66	64	22/11,5	18.5/ 10,5	32 15	35 37
26. R... J.	83	M	2 mois	Insomnie. Anorexie. Fatigue générale.	Amélioration du sommeil, de l'appétit. Reste moins alité	88	69	64	64	20/11	20/11	25 25	36 16
27. H... H.	52	M	2 mois	Fatigue rapide (Séquelles de fracture du bassin).	Se plaint moins de fatigue. Myalgies.	61	62,5	80	78	14/7,5	13/7,5	47 23	50 35
28. P... G.....	70	M	2 mois	Fatigue générale. Arthrose.	Amélioration de fatigue et douleurs.	77	78	68	70	16/9	16/8,5	36 25	40 36

CHAPITRE III

Résultats des essais du «53-11 C» sur les sujets non hospitalisés

— L'étude a porté sur 24 hommes et 14 femmes, dont la plupart n'avaient pas cessé les occupations en rapport avec leur profession.

— Ces sujets étaient généralement venus consulter pour :

— fatigue générale

— troubles de la mémoire

— insomnie

— troubles de la marche.

Observation n° 1.

M. E... M., 58 ans, avocat.

Vient nous consulter pour un torticolis spasmodique, crampes musculaires, tremblements des mains. Fatigue générale.

Antécédents: En 1958, courtes crises anxieuses attribuées à des soucis professionnels.

Etat du malade avant traitement :

— Le malade paraît plus que son âge, fatigué, accuse un légitime souci au sujet de l'exercice de sa profession, ayant souvent des lacunes de mémoire (noms, dates).

— Anxieux et irrascible. Signes d'hypertonie extrapyramidale.

— Réflexes ostéo-tendineux exagérés. Dort mal, fatigué au lever.

— Hémogramme : G.R., 3.950.000 ; G.B., 7.200. Azotémie : 0,42 g.

— Cholestérol : 2,16 g ; glycémie : 1,08 g.

12-11-1959. — *Après une cure de 12 injections de* « 53-11 C ».

— Importante amélioration subjective. Se sent moins fatigué, travaille mieux, plus équilibré, dort mieux.

— Malade revu deux mois après : l'amélioration persiste.

Observation n° 2. z

Mlle H... S., 59 ans, Directrice Ecole Normale.

Vient nous consulter pour troubles du rythme cardiaque. Fatigue générale.

Etat de la malade avant traitement :

— Troubles du comportement : irritabilité, angoisses. Dort peu, se plaint de cauchemars. Très fatiguée, souffre d'arthralgies et de myalgies.

— Amaigrissement (4 kg en 3 mois).

— Bouffées congestives de la face.

— Bradycardie (Pouls : 56. T.A. : 15/8.5. Arythmie).

— Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire. ECG : allongement de PR. Hémogramme : G.R. : 3.950.000. G.B. : 6.800. V.S. : normale. Azotémie : 0.38 g. Cholestérolémie : 2,10 g °/₀₀

Après première cure de 12 injections de « 53-11 C » :

Amélioration très marquée de l'état général (reprise de poids : 1 kg). Moins fatiguée. Amélioration des troubles du rythme cardiaque. Le malade a encore de rares palpitations.

Après deuxième cure de 12 injections de « 53-11 C » :

La malade a encore repris du poids. Très satisfaite, travaille normalement. Pouls : 62. T.A. : 15/8. Cholestérolémie : 2,45 g °/₀₀.

— Deux mois après l'arrêt du traitement : l'amélioration persiste.

Observation n° 3.

M. G... J., 68 ans, biologiste.

Vient nous consulter pour fatigue intellectuelle et physique.

Antécédents : Souffre depuis plusieurs années de crises de violentes douleurs lombaires qui s'irradient dans le membre inférieur gauche. Gastrite hyperacide.

Etat du malade avant traitement :

— Très fatigué, doit rester au lit 14 à 16 heures sur 24.

— Troubles caractériels : Phases d'irritabilité ou d'inertie et passivité.

— Eprouve des difficultés à exécuter son travail habituel. Lacunes de la mémoire, lapsus.

— Force musculaire diminuée. Tremblements statiques.

Après première cure de 8 injections de « 53-11 C » :

Le malade éprouve, dès la troisième injection, une amélioration très importante. Moins fatigué, il travaille et dort mieux. Diminution des myalgies.

Abandonne la cure, ayant l'impression que le traitement a provoqué une recrudescence de l'hyperacidité.

Observation n° 4.

M. S... Jean, 56 ans, médecin-chef Ass. S.

Fatigue chronique après infarctus du myocarde.

Antécédents : Infarctus du myocarde en 1958. Depuis, involution psychosomatique.

Etat du malade avant traitement :

— Instabilité psychique. Anxiété. Lacunes de mémoire. Incapable de se réadapter à son travail. Migraines. Insomnies. Se fatigue vite, surtout après un effort quelconque et même à la station debout immobile et prolongée.

— Signes fonctionnels cardio-vasculaires : Palpitations, dyspnée, douleurs précordiales peu intenses.

— A l'examen clinique, rien de particulier en dehors d'un assourdissement des bruits : T.A., 14/8,5. Pouls : 76. F.O. : normal. Electrocardiogramme : pas de signes d'ischémie. Hémogramme : G.R., 4.250.000 ; G.B. : 6.600. Hb : 85 %. Polyneutrophiles : 81 %. Plaquettes : 240.000. V.S. : normale. Azotémie : 0,38 g °/₀₀. Urines : normales. Cholestérolémie : 2,72 g °/₀₀.

Après première cure de 10 injections de Placebo+Vitamine C :

Amélioration modérée de la fatigue, des insomnies et des migraines.

Après deuxième cure de 10 injections de « 53-11 C » :

Diminution importante des troubles psychosomatiques. Capacité de travail augmentée. Bon sommeil, se lève reposé.

Observation n° 5.

Mme R... S., 72 ans, directrice de magasin.

Vient nous consulter pour une maladie de Parkinson.

Antécédents : Diabète, hypertension artérielle.

Etat de la malade avant traitement :

— Cliniquement, on constate une akinésie importante avec difficulté de réalisation des gestes rapides et perte des mouvements associés automatiques.

— Hypertonie prédominante sur les muscles du tronc, de la racine des membres.

— Tremblements prédominants aux membres supérieurs.

— Marche à petits pas en traînant les pieds. Maladresse et rareté des gestes.

— Hypersalivation et déglutition difficile.

— Les symptômes sont exagérés par l'émotion. La malade est incapable, depuis six mois, d'accomplir son travail.

— Etat dépressif. Bradypsychie.

— La malade est en traitement depuis un an avec des médications antiparkinsoniennes. Elle dit en avoir bénéficié au début, mais prétend que leur effet est maintenant diminué.

— Glycémie : 1,83 °/₀₀. Azotémie : 0,46 g °/₀₀.

— Cholestérolémie : 2,60 g °/₀₀.

— Hémogramme : G.R., 3.580.000. G.B. : 5.600.

Après première cure de 12 injections de « 53-11 C » :

On note une amélioration importante des troubles psychiques : le malade nous dit raisonner avec beaucoup plus de facilité et de rapidité. On constate également des modifications objectives et une diminution de l'hypersalivation. La démarche est plus aisée, mais garde, bien entendu, son allure caractéristique. L'appétit est revenu.

Après deuxième cure de 12 *injections de* « 53-11 C » :

Les troubles psychiques et l'akinésie sont en nette régression. La malade prétend trembler moins, mais ceci est difficile à contrôler.

— Revue trois mois après : nette amélioration de l'état général. A repris son travail à mi-temps.

Observation n° 6.

M. V... F., 62 ans, magistrat.

Nous consulte pour surmenage intellectuel et physique. Insomnie. Douleurs musculaires.

Antécédents : Blessé de guerre.

Etat du malade avant traitement :

— Dépression due à l'involution sexuelle et aux insomnies.

— S'endort très tard, malgré les somnifères. Se réveille tôt, fatigué, avec des douleurs musculaires et sensation de tête lourde.

— Somnole au cours de son travail et se fatigue très vite.

— L'idéation est devenue lente. Perte de la mémoire.

— Hémogramme : normal. Cholestérol : 2,45 g °/₀₀. Azotémie : 0,34. Glycémie : 1,04 g °/₀₀.

Après première cure de 12 *injections de* « 53-11 C » :

Nette amélioration des troubles psychiques. Ne ressent aucune fatigue au lever. Les douleurs musculaires ont disparu. Aptitudes intellectuelles et possibilités de travail nettement augmentées.

Après deuxième cure de 12 *injections de* « 53-11 C » :

Le malade nous avoue qu'il travaille maintenant normalement. Le sommeil s'est amélioré ; il prend encore des somnifères, mais la somnolence journalière a disparu.

— Malade revu deux mois plus tard : l'amélioration obtenue persiste.

Observation n° 7.

M. A. C..., 46 ans, médecin.

Nous consulte pour fatigue générale.

Antécédents : Maladie de rayons (?).

Etat du malade avant traitement :

— Fatigue au lever. Sensation de bras et jambes lourdes. Cette sensation diminue au cours de la journée pour reprendre en fin de journée avec plus d'intensité.

— Irritabilité avec tremblements d'attitude localisée, en général, aux membres supérieurs.

— Difficulté d'idéation. Perte de mémoire. Palpitations.

— Cholestérolémie : 2,84 g °/₀₀. Glycémie : 0,98. Azotémie : 0,42. Hémogramme : normal.

Après première cure de 12 injections de « 53-11 C »:

Nette amélioration de l'état général; sommeil régulier. Le malade se réveille détendu. Capacité de travail accrue. Amélioration de l'appétit. Reprise de poids.

— Malade revu trois mois après: l'amélioration persiste.

Observation n° 8.

M. J... M., 68 ans, ingénieur.

Nous consulte pour syndrome d'épuisement de cause indéterminée.

Antécédents: Arytmie sinusale. Cholélithiase.

Etat du malade avant traitement :

— Très fatigué. Se déplace difficilement et se fatigue vite, même à la station debout prolongée.

— Bradycardie. Crises assez brèves d'extra-systolie sans cause déterminée, avec palpitations et oppressions précordiales.

— Violents vertiges avec une sensation de défaillance générale.

— T.A.: 15/8. Pouls: 60.

— E.C.G. : pas de signe d'ischémie. Allongement des PR.

— Hémogramme: G.R., 3.850.000. G.B.: 6.060. V.S.: normale.

— Cholestérolémie: 2,23 g °/₀₀. Azotémie: 0,36. Glycémie: 1,03.

Après première cure de 12 injections de « 53-11 C »:

Amélioration de l'asthénie. Les crises d'extra-systolie sont devenues extrêmement rares. Le malade peut se déplacer; a repris son travail en partie.

Après deuxième cure de 12 injections de « 53-11 C »:

Excellent état général.

— Malade revu: l'amélioration persiste.

Observation n° 9.

M. B. L..., 66 ans, comptable.

Vient nous consulter pour séquelles post-apoplectiques à pathogénie hypertensive. Troubles du comportement.

Etat du malade avant traitement :

— Le malade fait, en 1956, une hémiplégie gauche brutale sous l'effet d'une hypertension paroxystique, modérée depuis lors et fixée à peu près à 21/12,5. La récupération a été progressive. Cependant, on note un ralentissement de l'idéation, une indifférence pour le milieu environnant.

— Le malade est très affaibli, maigre; a perdu l'appétit.

— Les réflexes pupillaires sont conservés. Les réflexes rotuliens sont diminués à gauche; les réflexes achilléens abolis.

— Le malade se déplace avec difficulté.

— Moral très bas.

— Hémogramme: normal.

— Cholestérolémie : 2,21 g °/₀₀. Glycémie : 0,97. Azotémie : 0,38. E.C.G. : normal.

Après première cure de 12 injections de « 53-11C » :

Amélioration de l'état général. Le malade reprend du poids. Pas de changement des signes neurologiques.

Observation n° 10.

M. B. A..., 62 ans, industriel.

Nous consulte pour un syndrome d'épuisement.

Etat du malade avant traitement :

— Très actif, gros travailleur, gros mangeur pléthorique. Ressent depuis deux mois une fatigue générale.

— Incapable de tout travail, se plaint d'une sensation de tête lourde, de troubles digestifs et douleurs diffuses, palpitations.

— Le malade constate, depuis quelques mois déjà, une fatigue à la marche avec engourdissement des jambes, surtout de la jambe droite. Il doit s'arrêter souvent. Les douleurs sont atypiques, soit de type rhumatoïde, soit de type névralgique. Les indices oscillométriques sont normaux.

- T.A. : 15 8.5. Pouls : 78.

— Le malade est très anxieux, déprimé, agressif et hostile envers le milieu ambiant.

— B.W. : négatif.

— Hémogramme : normal.

— V.S. : normale.

— Glycémie : 1,12 g °/₀₀. Azotémie : 0,29 °/₀₀. Cholestérolémie : 2,32 g.

Après deux cures de 12 injections chacune de « 53-11 C » :

Amélioration importante de l'état général. Le malade, moins fatigué, a repris son travail. Les douleurs diffuses du type névralgique persistent encore, ainsi que la sensation de tête lourde.

Observation n° 11.

M. R... B., 46 ans, médecin.

Vient nous consulter pour fatigue, nervosité, insomnie, frilosité.

Antécédents : Coxarthrose bilatérale (luxation congénitale des deux hanches ; opéré à 15 ans). Hématurie prolongée après une angine persistante après amygdalectomie. Coliques néphrétiques : calculs de cystine. Claudication intermittente apparue en juin 1958.

Etat du malade avant traitement :

— Fatigué, anxieux.

— Pesant 69 kg. Métabolisme basal : 6 %. Iode : 131, fixation normale. Azotémie : 0,30 g °/₀₀. Cholestérol : 2,72 g °/₀₀. Taux de prothrombine : 76 %.

— Oscillations artérielles très faibles à la cuisse droite, presque nulles à la cheville droite ; presque normales du côté gauche.

7-1-1960. — *Après deux cures de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Importante amélioration subjective ; se sent nettement mieux, marche mieux, est moins anxieux.

Observation n° 12.

M. D... C., 79 ans, ancien notaire à Paris.

Vient nous consulter pour fatigabilité.

Etat du malade avant traitement :

— Bon état général apparent. Poids : 67 kg.

— Artérite des membres inférieurs avec des oscillations presque nulles aux deux chevilles. Métabolisme basal : 27. Azotémie : 0,50 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,68 g °/₀₀. Taux de prothrombine : 82 %.

17-12-1959. — *Après deux cures de* 12 *injections de* « 53-11 C » :

— Amélioration de l'état général. M. D... se sent moins fatigué, travaille plus facilement.

Observation n° 13.

Mme B... L., 68 ans.

Vient nous consulter pour insomnies et troubles de la vision (dégénérescence maculaire sénile).

Etat de la malade avant traitement :

— Bon état général.

— Métabolisme basal : 31,8. Azotémie : 0,42 g °/₀₀.

— Cholestérolémie : 2,60 g °/₀₀.

29-5-1959. — *Après* 20 *injections de* « 53-11 C » :

— La malade ressent une légère amélioration du point de vue général. Mais les troubles de la vision restent inchangés.

En juillet 1959. — *Après* 20 *nouvelles injections de* « 53-11 C » :

— L'amélioration persiste, mais des somnifères pris pour lutter contre l'insomnie rend ce résultat difficile à juger.

Observation n° 14.

M. R... G., 66 ans.

Vient nous consulter pour un début de maladie de Parkinson présénile.

Antécédents : Chutes dans des escaliers il y a deux ans, puis deux fois dans la rue. Pas d'hypertension.

Etat du malade avant traitement :

— Akinésie et hypertonie : facès figé. Médications anti-Parkinsonniennes sans effet. Tension artérielle : 12/7. Azotémie : 0,40. Cholestérolémie : 2,70 g °/₀₀.

30-4-1959. — *Après* 10 *injections de* « 53-11 C » :

— Amélioration nette déjà : diminution de la rigidité. Sa femme trouve que son regard est plus vif, sa parole plus facile.

12-11-1959. — *Après* 40 *nouvelles injections de* « 53-11 C » :

— Le malade se sent bien mieux, sa voix est plus ferme. Il peut reprendre son travail au Palais, bien qu'à service réduit.

Observation n° 15.

M. C... H., 73 ans, ancien colonial.

Vient nous consulter pour fatigue générale.

Etat du malade avant traitement :

— Fatigue, prurit sénile.

— Poids : 59 kg. Métabolisme basal : normal.

— Azotémie : 0,45. Cholestérolémie : 2,16 g °/₀₀.

11-6-1959. — *Après* 3 *cures de* 10 *injections de* « 53-11 C » :

— M. C... se sent plus actif, mais son prurit persiste toujours.

Observation n° 16.

Mme B... C., 76 ans.

Vient nous consulter pour fatigue générale et trouble de l'équilibre et de la mémoire.

Etat de la malade avant traitement:

— Poids : 40,5 kg. Tension artérielle : 16/9.

— Azotémie : 0,60. Cholestérolémie : 1,93 g °/₀₀.

26-5-1959. — *Après une cure de* 10 *injections de* « 53-11 C » :

— Mme B... constate déjà une amélioration de son équilibre : une prise de poids de 2 kg ; une baisse de sa tension artérielle : 10,5/8 ; une baisse de l'azotémie (0,47) et de la cholestérolémie (1,52).

6-12-1959. — *Après* 40 *nouvelles injections de* « 53-11 C » :

— Persistance de l'amélioration ; elle descend beaucoup facilement les escaliers. Par contre, la cholestérolémie a remonté (2,02).

— Le 5 janvier 1960 : Persistance de l'amélioration.

Observation n° 17.

M. C... R., 77 ans, entrepreneur de peinture.

Vient nous consulter pour fatigue générale, vertiges et troubles de la mémoire.

Antécédents: Paludisme. Crise de lymphangite. Hypertrophie prostatique.

Etat du malade avant traitement :

— Fatigué, peu actif.

— Métabolisme basal : abaissé. Tension artérielle : 22-9. Azotémie : 0,45. Cholestérolémie : 2,21 g °/₀₀.

2-9-1959. — *Après* 40 *injections de* « 53-11 C » :

— M. C... se sent beaucoup mieux et son entourage le trouve plus actif.

— Sa tension artérielle a baissé (18-10).

Observation n° 18.

M. C... P., 73 ans.

Vient nous consulter pour fatigue générale et vertiges.

Antécédents: Vertiges depuis fin 57 avec parfois vomissements et fourmillements. Non améliorés ni par nautamine, ni par traitements vaso-dilatateurs.

Etat du malade avant traitement :

— Persistance des vertiges.

— Audiogramme normal ; pas d'arthrose cervicale.

Examen ophtalmologique : quelques troubles circulatoires.

— Electroencéphalogramme : trouble circulatoire temporales gauches.

— Métabolisme basal un peu abaissé. Tension artérielle : 15/8. Azotémie : 0,50. Cholestérol : 3,36 g °/₀₀.

2-7-1959. — *Après* 2 *cures de* 10 *injections de* « 53-11 C » :

— Discrète amélioration : les vertiges persistent, mais le malade se sent plus fort. Il constate une poussée de poils sur les jambes, les bras, la poitrine.

17-10-1959. — *Après* 30 *nouvelles injections de* « 53-11 C » :

— Persistance de l'amélioration.

Observation n° 19.

Mme M... M.-L., 73 ans, ancienne secrétaire.

Vient nous consulter pour des troubles de l'équilibre de la mémoire, du caractère, s'accentuant depuis 3 ans.

Antécédents: Depuis la ménopause, accès hypertensifs (29/16). Depuis 1942 : régime déchloruré.

Etat de la malade avant traitement :

— Troubles de la marche : fatigabilité des membres inférieurs, déséquilibre.

— Somnolence.

— Mémoire défaillante.

— Tension artérielle : 19-12. Azotémie : 0,40 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,83 g °/₀₀.

— Oscillations presque nulles aux chevilles.

21-11-1959. — *Après* 8 *injections de* « 53-11 C » :

— La malade se sent plus forte, moins fatiguée, mais son état neurologique ne s'est pas amélioré.

Observation n° 20.

Mme S... F., 74 ans.

Vient nous consulter pour fatigue générale.

Etat de la malade avant traitement :

— Très bon état général apparent.

— Quelques troubles vaso-moteurs périphériques.

— Poids : 54 kg. Tension artérielle : 15/10. Azotémie : 0,35 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,85 g °/₀₀.

29-10-1959. — *Après 30 injections de* « 53-11 C » :

— Diminution de la sensation de fatigue.

— Reprise de poids (56 kg).

— Baisse de la tension artérielle (13/8).

Deux mois après, l'amélioration n'a pas persisté.

Observation n° 21.

M. V... M., 69 ans.

Vient nous consulter pour fatigabilité et amaigrissement.

Etat du malade avant traitement :

— Poids : 47,3 kg. Métabolisme basal : 33,5. Azotémie : 0,50 ; Cholestérolémie : 2,08 g °/₀₀.

5-5-1959. — *Après 10 injections de* « 53-11 C » :

— Pas d'amélioration subjective.

— Légère baisse du métabolisme basal (29).

2-9-1959. — *20 nouvelles injections de* « 53-11 C » :

— N'ont toujours pas amené d'amélioration.

28-1-1960. — Après 2 mois d'arrêt, 20 *nouvelles injections de* « 53-11 C » ont amené une amélioration de la fatigue, une plus grande activité.

Observation n° 22.

M. P... G., 72 ans, relieur.

Vient nous consulter pour fatigue générale et amaigrissement de 5 kg.

Etat du malade avant traitement :

— Poids : 61 kg. Métabolisme basal : + 33. Azotémie : 0,50. Cholestérolémie : 2,20 g °/₀₀.

17-12-1959. — *Apres 20 injections du* « 53-11 C » :

- Légère prise de poids (62,4).

— Abaissement du métabolisme basal (+21).

- Nette amélioration du point de vue fonctionnel.

Observation n° 23.

M. P... G., 73 ans, Inspecteur principal des P.T.T.

Vient nous consulter pour fatigue générale.

Etat du malade avant traitement :

— Fatigue physique et intellectuelle.

— Dyspnée d'effort.

— Se plaint aussi d'une périarthrite de l'épaule droite.

— Son métabolisme basal est un peu abaissé. Azotémie : 0,5 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,05 g °/₀₀.

En juillet 1959. — *Après* 20 *injections de* « 53-11 C » :

— Très nette amélioration de la fatigue.

Le 12 *janvier* 1960. — *Après* 20 *nouvelles injections de* « 53-11 C » :

— M. P... se sent très bien. La fatigue a disparu.

Observation n° 24.

M. B... L.-E., 88 ans.

Vient nous consulter pour des troubles de la marche.

Antécédents: Amaigrissement de 10 kg depuis 5-6 ans. Résection intestinale pour polype.

Etat du malade avant traitement :

— Doit s'appuyer sur une canne pour marcher.

— Est déprimé. Très fatigué.

— Poids : 72 kg. Métabolisme basal : 29. Azotémie : 0,50 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,70 g °/₀₀.

Le 8 décembre 1959, *après* 20 *injections de* « 53-11 C » :

— Aucune amélioration.

Observation n° 25.

Mme M... M.-L., 72 ans, ancienne institutrice.

Vient nous consulter pour fatigue générale et vertiges.

24-9-1959. — *Après* 20 *injections de* « 53-11 C » :

— Aucune amélioration, ni de la fatigue, ni des vertiges.

Observation n° 26.

Mme D... S., 63 ans.

Vient nous consulter pour des troubles vaso-moteurs, des fourmillements, des douleurs, persistant après neurotomie rétrogassérienne pour névralgie du trijumeau.

26-6-1959. — 20 *injections du* « 53-11 C » :

— N'ont amené aucune amélioration des séquelles de la névralgie du trijumeau.

Observation n° 27.

M. D... P., 85 *ans, industriel.*

Vient nous consulter pour fatigabilité, entraînant des troubles de la marche, s'accentuant depuis 1 an.

Antécédents: Hypertension en 1935. Vertiges en 1949. Intoxication au gaz en 1952 avec perte de conscience.

19-10-1959. — *Après* 20 *injections de* « 53-11 C » :

— Aucune amélioration.

Observation n° 28.

M. A... E., 76 *ans.*

Vient nous consulter pour fatigue générale.

Etat du malade avant traitement :

— Très fatigué. Se plaignant de digestion difficile.

— Métabolisme total : 38,2. Tension artérielle : 12-10. Azotémie : 0,45 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,18 g °/₀₀.

2-7-1959. — *Après* 30 *injections de* « 53-11 C » :

— Discrète amélioration fonctionnelle.

22-9-1959. — *Après* 20 *nouvelles injections:*

— L'amélioration n'a pas persisté.

Observation n° 29.

M. R... T., 77 *ans, boulanger, puis teinturier.*

Vient nous consulter pour fatigue générale.

Etat du malade avant traitement :

— Très fatigué. Ne peut marcher longtemps sans avoir besoin de s'asseoir.

— T.A. : 17-9. Azotémie : 0,45 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,63 g °/₀₀.

8-1-1960. — *Après* 20 *injections de* « 53-11 C » :

— Aucune amélioration.

Observation n° 30.

M. B... A., 68 *ans.*

Vient nous consulter pour fatigue générale et vertiges.

Etat du malade avant traitement :

— Très fatigué.

— Tension artérielle : 16-9. Métabolisme basal : 36. Azotémie : 0,36 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,40 g °/₀₀.

16-12-1959. — *Après* 10 *injections du* « 53-11 C » :

— Aucune amélioration.

Observation n° 31.

M. P... G...., 72 ans, relieur.

Vient nous consulter pour fatigue générale et amaigrissement de 5 kg.

Etat du malade avant le traitement :

Poids : 61 kg - Métabolisme basal : + 33.
Azotémie : 0,50 - Cholestérolémie : 2,20.
Le 17-12-59, *après* 20 *injections de* « 53-11 C » :
Légère prise de poids (62,4).
Abaissement du métabolisme basal (+ 21).
Nette amélioration du point de vue fonctionnel.
En février 1960, *après* 20 *injections de* « *Placebo* » *:*
Se sent moins bien qu'avec les autres piqûres.
Pas de modifications objectives.

Observation n° 32.

M^me^ L... M...., 71 ans.

Vient nous consulter pour fatigabilité.
Etat général satisfaisant.
Métabolisme basal un peu abaissé (— 6 %).
En février 1960, *après* 20 *injections de* « *Placebo* » *:*
M^me^ L... ne constate aucun changement à son état.
Objectivement, on trouve une augmentation du métabolisme basal (+ 11 %).

Observation n° 33.

M^me^ D...., M.-L.... 71 ans.

Vient nous consulter pour des troubles de la marche.
Etat de la malade avant traitement :
Poids : 55 kg - Métabolisme basal : 36 (+ 14 %).

Tension artérielle : 16/8 - Indice oscillométrique faible aux cuisses et aux chevilles, plus faible du côté droit.

Azotémie : 0,45 g/l - Cholestérolémie : 2,72 g/l.
Le 2-2-60, *après* 3 *cures de* 10 *injections de* « 53-11 C » :
Amélioration fonctionnelle portant sur les troubles de la marche.

Par contre, l'indice oscillométrique reste inchangé.

Observation n° 34.

M^me^ D...., M...., 71 ans.
Vient nous consulter pour fatigue générale.
Bon état général.
Métabolisme basal un peu abaissé (— 7,5 %).
Le 23-3-60, *après* 20 *injections de* « *Placebo* » *:*
Aucune amélioration.
Métabolisme basal inchangé.

Observation n° 35.

M^me^ S... F...., 74 ans :

Vient nous consulter pour fatigue générale.

Etat de la malade avant traitement :
Très bon état général apparent.
Quelques troubles vaso-moteurs périphériques.
Poids : 54 kg - Tension artérielle : 15/10.
Azotémie : 0,35 g °/₀₀. Cholestérolémie : 2,85 g °/₀₀.
Le 29-10-1959, *après* 30 *injections de* « 53-11 C » :
Diminution de la sensation de fatigue.
Reprise de poids (56 kg).

Baisse de la tension artérielle (13/8).
Deux mois après, l'amélioration n'a pas persisté.
En mars 1960, *après* 20 *injections de* « *Placebo* » :
Aucune amélioration.

Observation n° 36.

M. R.. R...., 82 ans, greffier.

Vient nous consulter pour fatigue, troubles de la mémoire.
Pas d'antécédent pathologique.

Etat du malade avant le traitement :

Fatigue - Très mauvaise mémoire.
Fourmillements dans les jambes - Oscillations basses aux 2 chevilles, surtout à droite.

Amaigrissement (53 kg).
Métabolisme basal : 28 - Tension artérielle : 15.9.
Azotémie : 0,45 g °/₀₀. Cholestérol : 2,64 g °/₀₀.
Le 1-3-60, *après* 3 *cures de* 10 *injections de* « 53-11 C »
Amélioration fonctionnelle mais discrète.
Pas de prise de poids.
Elévation du métabolisme de base (32,5).

Tension artérielle et cholestérolémie restent inchangées, ainsi que l'indice oscillométrique.

Observation n° 37.

M^me L... S..., 59 ans, biologiste.

Vient nous consulter pour fatigue générale.
Pas d'antécédent pathologique.

Etat de la malade avant traitement :

Fatigue.
Poids : 64 kg.
Métabolisme basal abaissé (—28 %) la fixation d'Iode radio-actif étant normale.
Tension artérielle : 14/8. Cholestérolémie : 2,91 g °/₀₀.
Le 18-2-60, *après* 3 *cures de* 10 *injections de* « 53-11 C » :

Nette amélioration fonctionnelle : moindre fatigabilité - récupération plus rapide.

Prise de poids : 65,2 kg.
Elévation du métabolisme de base.
Elévation du métabolisme de base

Observation n° 38.

M^me B... C..., 72 ans, institutrice

Vient nous consulter pour des troubles de la mémoire et une fatigue générale.

Etat de la malade avant traitement :

Bon état général apparent. Appétit et sommeil satisfaisants.
Fatigue.
Poids : 46 kg. Métabolisme basal normal.
Tension artérielle : 13/8.
Azotémie : 0,50 g °/₀₀. Cholestérolémie : 3,25 g °/₀₀.
Le 16-2-60, *après* 2 *cures de* 10 *injections de* « 53-11 C » :

Amélioration très nette à la fois psychique et physique. Plus grande activité.

SUJETS NON HOSPITALISÉS

Numéro de l'observation	Age	Sexe	Durée du traitement	Subjectivement		M.B.		Poids		Pouls		T.A.		T.M.	
				Avant	Après	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.	Av.	Ap.
11. R...	46	M	2 mois	Fatigue. Frilosité. Nervosité. Insomnies.	Se sent nettement mieux. Marche mieux. Est moins anxieux.	33,7 (—6 %)	36	69,7	69,5	66		14/9	12,5/7		
12. D...	79 1/2	M	2 mois	Artérite. Fatigue.	Amélioration état général. Se sent très bien intellectuellement. Travaille plus vite. Moins fatigué.			65,3	66,4			16,5/9			
13. B...	68	F	8 mois	Troubles de la vision. Insomnies.	Légère amélioration subjective.	31,8	32,4	48,7	48,7	80	78	14/9	13,5/8	27 22	30 24
14. R...	66	M	5 mois	Parkinson présénile.	Nette amélioration (regard, voix, rigidité).	32,2	31,5	61,4	58,6	88	76	12/7	12,5/7	30 22	22 18
15. C...	73	M	2 mois	Prurit sénile.	Se sent nettement plus actif.	32	31,5	59,5	57,8	70	70	10,5/6	11/6	22 21	26 21
18. C...	73	M	5 mois	Vertiges. Fourmillements. Vomissements.	Se sent mieux, les vertiges persistent. Poussée de poils sur jambes, bras, poitrine.	34,5	30	69,8	70,3	68	78	17/9	18/10	39 31	40 38
16. B.	76	F	5 mois 1/2	Fatigue. Troubles de l'équilibre et de la mémoire.	Se sent mieux, plus actif. Meilleur équilibre.	27,5	26,2	41,4	43	80		13,5/8	10,5/8	15 14	
17. C...	77	M	4 mois	Fatigue. Vertiges de Ménière. Mémoire défaillante.	Se sent mieux, plus actif.	28,5	28,2	84,6	83,6	76	68	22/9	18/10	34 28	37 25
22. P...	72	M	2 mois	Fatigue (?). Jambes faibles.	Se sent bien, plus d'allant.	44,5 (+ 33)	40,5 (+ 21)	61,8	62,4	80	78	18/10	19/11	36 35	
33. D...	71	F	3 mois	Troubles de la marche. Sueurs froides. Pincement au cœur.	Va bien mieux. A moins mal dans les jambes.	36 (+ 14 %)	34	55,6	53,1			16/8	14/7	22 20	24 23
36. R...	82	M	3 mois	Troubles de la mémoire. Fourmillements dans les jambes.	Se sent mieux.	31	32,5	54,75	53,6			16/9	15/7	27 27	32 28
38. B...	72	F	3 mois	Troubles de la mémoire. Amaigrissement.	Grosse amélioration psychique et physique. Plus active.	35		45,2		72		12/6		21 15	
37. L...	59	F	3 mois	Troubles vésiculaires. Pertes rosées. Fatigue.	Est moins fatiguée. Repose plus vite.	23,5 (—28 %)	29 (—12 %)	64	65,2			14/8	13,5/8	22 26	27 25
23. P...	73	M	2 mois	Dyspnée d'effort. Périarthrite de l'épaule.	Amélioration très nette de la fatigue.	31,3		62,5							
21. V...	69	M	6 mois (avec arrêt dû à l'urticaire)	Fatigabilité. Troubles urinaires. Perte de poids depuis 10 ans.	Amélioration de la fatigue.	33,5	32,7	47,3	46			13,5/7	17/10	29 30	28 31
20. S...	74	F	4 mois	Quelques troubles V.M. périphériques. Hernie.	Moins fatiguée, mais a eu 2 mois 1/2 de vacances. 19/12 : se sent fatiguée.	31	30	54,2	56	60	64	15/10	13/8	26 20	25 24
19. M...	73	F	1 mois	Hypertension. Troubles de mémoire et équilibre.	Se sent plus forte mais état neurologique aggravé : syndrome lacunaire, sans qu'il semble y avoir de relation avec le traitement.	43,2		58				19/11,5			
27. D...	85	M	2 mois	Hypertension. Vertiges. Fatigabilité.	Aucun résultat.										
26. O...	63	F	1 mois	Séquelles après névralgies du V.	Aucun résultat.	+ 7	— 3	58,4	58,5	80	?	14/8	12/7		
25. M...	72	F	3-4 mois	Vertiges.	Sans résultat..			48	49			15/10	20/10		
24. B...	88	M	2 mois + striadyne Larescorbine	Résection intestinale pour polype. Très fatigué. Perte de poids.	Pratiquement pas de résultat.	29		72,1							
28. A...	76	M	5 mois	Fatigue générale. Troubles de la mémoire.	Très légère amélioration au bout de 3 mois. N'a pas persisté.	38,2	32,2	72,1	71,1	68		12/10	11,7		
29. R...	77	M	2 mois	Se fatigue après 100 m. de marche.	Se sent toujours pareil. Pas de mieux.	34,7	36.5	68,4	63.4			17/9	16/9	36 28	34 27
30. B...	68	M	1 mois	Fatigue générale. Vertiges.	Pas d'amélioration.	36						16/9			

Conclusions générales

L'étude du citrate de (diéthyl-ammonio-ethoxy-carbonyl)3 pyridine ou « 53-11 C », corps dont la synthèse vient d'être réalisée pour la première fois, nous permet d'apporter les conclusions suivantes.

Aux doses utilisées en thérapeutique humaine, et même à des doses beaucoup plus fortes, cette substance est absolument dépourvue de toxicité.

Notre étude pharmacologique, qui est d'ailleurs loin d'être complète, permet cependant de mettre en lumière un certain nombre de propriétés dont les principales nous semblent être :

— de stimuler la consommation en oxygène au niveau des tissus,

— de ralentir le rythme cardiaque,

— de provoquer une vaso-dilatation,

— de faire baisser la tension artérielle,

— d'inhiber de façon constante mais réversible la cholinestérase.

Les constatations pharmacologiques rejoignent les résultats obtenus au cours des essais cliniques: résultats qui nous ont montré dans une majorité de cas des améliorations se traduisant par :

— une diminution nette de la sensation de fatigue, tant physique qu'intellectuelle;

— une mémoire plus fidèle;

— la transformation du caractère chez les sujets psychiquement déprimés :

— ces malades deviennent gais et euphoriques sous l'influence du traitement:

— ils supportent mieux les infirmités inhérentes à leur âge;

— les états anxieux sont améliorés;

— ces sujets nous paraissent moins revendicateurs, plus faciles à supporter pour leur entourage et reprennent de l'intérêt pour le milieu ambiant;

— une augmentation très sensible de l'activité physique et cérébrale souvent confirmée par l'entourage;

— une absence d'incidence sur le rythme du sommeil malgré la stimulation psychique; nous avons même constaté la disparition d'insomnies persistantes;

— une augmentation de la force musculaire dans plusieurs cas;

— du point de vue cardio-vasculaire, le pouls n'est modifié légèrement que dans les cas de tachycardie où son rythme est alors diminué. La tension artérielle aurait aussi une légère tendance à diminuer lorsqu'elle est pathologiquement élevée.

— Du point de vue général, une tendance à l'augmentation du poids et du métabolisme basal.

— Du point de vue neurologique, nous avons constaté chez un certain nombre de malades une diminution des troubles de la marche et de l'équilibre, et cela de façon assez parallèle à l'amélioration subjective; nous signalons en outre l'amélioration incontestable de deux syndromes parkinsoniens.

— Du point de vue biologique, nous n'avons constaté aucune modification significative de la formule sanguine, de la vitesse de sédimentation, de l'azotémie, de la cholestérolémie, de la glycémie.

La diurèse est discrètement augmentée (5 à 20 %).

Les métabolites urinaires des hormones corticosurrénales ont subi dans quelques cas une élévation portant, soit sur les 17 cétostéroïdes, soit sur les 17 hydroxycorticoïdes, soit sur les deux, surtout après la première série d'injections.

Enfin, nous n'avons constaté, au cours des traitements, ni intolérance, ni effet secondaire même mineur.

Ces résultats nous paraissent d'autant plus intéressants qu'ils ne peuvent en aucune façon être attribués à une action psychologique, seize sujets n'ayant eu que du Placebo et n'ayant présenté aucune amélioration.

L'action de ce nouveau produit de synthèse, qui s'est révélé absolument atoxique, nous semble donc particulièrement intéressante en gérontologie.

Vu : *Le Doyen de la Faculté de Médecine de Paris,*

L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur

de l'Académie de Médecine,

BIBLIOGRAPHIE

ADAMS P.D. — Effect of age on consumption of oxygen and composition of the skin of the albino rat. *Arch. Derm. Syph. 36*, 60, 1937.

ALBEAUX-FERNET. — L'exploration fonctionnelle du cortex surrénal chez le sujet âgé. Technique et résultats. *Rev. franç. Géront.*, 13-16, fév. 1958.

ALBEAUX-FERNET. — Endocrinologie et Sénescence. *Rev. franç. Géront.*, 155-157, avril 1958.

ANDREW W. — Celluler changes with age Springfield Thomas (1952), IX-74, 25 fig. On trouvera dans cette monographie une bibliographie détaillée des travaux antérieurs de cet auteur.

ANDREW W. et CARDWELL E.C. — Neuronophagia in the human cerebral cortex in senility and in pathologic conditions. *Arch. Path. 29*, 400, 1940.

APRISON. M.H. et HIMWICH H.E. — Relaionship between age and cholinesterase activity in several rabbit brain areas. *Amer. J. Physiol.* 179, 502, 1954.

ASTOIN M. — Recherches sur l'imbibition des tissus « in vitro ». Influence de divers électrolytes et de quelques amino-acides II. Action des médiateurs chimiques. *Arch. Sc. Physiol. Fr.*, 7, 331-40, 1953.

AUBERTIN M.E. — Pour ne pas vieillir trop vite. *Rev. franç. Géront.*, 139-148, avril 1958.

BAUMGARTNER Ph. — Considération sur la sénecence de l'appareil locomoteur chez certains primates et chez l'homme. *Rev. franç. Géront.* août 1958.

BENEDICT F.G. et SHERMAN H.C. — Basal metabolism or rats in relation to old age and exercise during old age. *J. Nutrit. 14*, 179, 1937.

BINET L., BOCHET M. et BOURLIÈRE F. — Le métabolisme de base et la dépense de fond des personnes âgées; leurs variations. *Bull. Acad. Méd. Paris, 129*, 447, 1945.

BINET L., BOUR H. et BOURLIÈRE F. — Sénescence et médication iodée. *Presse méd., 59*, 1479, 1951.

BINET L., BOUR H., BOCHET M. et AULAGNIER P. — Quelques recherches sur le poumon du vieillard. *Sem. Hôp. Paris.* 30 B, 203, 1954.

BINET L. et BOURLIÈRE F. — Nouveaux documents sur le métabolisme de base *des vieillards. Presse méd., 59*, 557, 1951.

BINET L., BOURLIÈRE F. — Nouveaux documents sur le métabolisme basal des vieillards. *Presse méd.. 59*, 557, 1951.

BINET L., BOURLIÈRE F. et COULLAUD D. — Les variations avec l'âge de la résistance capillaire. *Presse méd.* 1527, 1952.

BINET L., BOURLIÈRE F. — Problèmes biologiques généraux posés par la sénescence de l'organisme. *Précis de Géront.* 1955, 1-39, Masson et Cie, Paris, 554 p.

BINET L., BOURLIÈRE F. — Les bases expérimentales d'une thérapeutique préventive des troubles de la vieillesse. *Rev. d'Hyg. et de Méd. Soc.* 1956, 4, 127-46. *Sem. Hôp. Paris*, Ann. Rech. Méd. (32).

Binet L., Bourlière F. — Sur quelles bases peut-on envisager une thérapeutique préventive des troubles de la vieillesse ? *La Médecine* 37, 2, 1-14, 1956.

Binet L., Castaigne P., Bochet M. — Recherches fonctionnelles et biochimiques sur des personnes âgées. Leurs besoins alimentaires. *Bull. Acad. Méd., 126,* 203-7.

Binet L. et Mathe G. — Etude de l'éosinophilie physiologique des sujets âgés. *Presse méd.,* 305, 1951.

Binet L. et Verliac F. — Les effets de l'implantation sous-cutanée de comprimés de propionate de testostérone chez un vieillard. *C.R. Acad. Sc. 216,* 430, 1943.

Binet L., Weller G. — Le dosage de glutathion réduit dans les tissus. *Bull. Soc. Chim. Biol., 16,* 1284-96, 1934.

Bishop L. — Habits in the aging heart patient, Geriatrics, *3,* 371, 1948.

Boas E. — Cardiovascular problems after age 70, Geriatrics, *5,* 85, 1950.

Bos E.P. — The physiologic and clinical Phenomena of ageing, New Orleans Med. Scient., *97,* 6471, 1944.

Bonatti M. — Ricerche sul componente elastico della cute del condotto uditivo esterno nelle varie eta dell « nomo ». *Oto rino laring. ital., 18,* 439. 1950.

Boselli A., Mars G. et Morpurgo M. — Les altérations protéinémiques dans la vieillesse. Recherches par les méthodes des constellations de réaction et de l'électrophorèse. *Rev. Méd. Liège, 5,* 655, 1950.

Bourlière F. — L'involution anatomique au cours de la sénescence chez le rat. *Bull. Soc. Zool. France, 71,* 204, 1946.

Bourlière F. — Structure et dynamique des populations sauvages de vertébrés. *Population, 4,* 645, 1949.

Bourlière F. — Quelques aspects de la physiologie du vieillissement de l'organisme. *Rev. du Rhumastisme, 22,* 62-7, 1955.

Bourlière F. — La sénescence. Pathologie chimique publiée sous la direction de M. Polonovski, Masson et Cie, 1952, 1603 p.

Bourlière F., Cendron H. et Rapaport A. — Modifications avec l'âge des seuils gustatifs de perception et de reconnaissance aux saveurs salée et sucrée chez l'homme. *Rev. franç. Géront.* 197-202, juin 1959.

Burlière F. — The comparative biology of ageing : a physiological approach. Ciba Foundation colloquis on Ageing, *3,* 20-30, 1957.

Bourlière F. — Quelques caractéristiques physiologiques de la senescence chez le rat. *Rev. canad. Biol., 6,* 245, 1947.

Bourlière F. — Longévité moyenne et longévité maximum chez les vertébrés. *Ann. biol. 22,* 249, 1946.

Bourlière F. — La longévité des petits mammifères sauvages. *Mammalia,* 11 p., 111, 1947.

Bourlière F. — Sénescence et vitesse de cicatrisation chez le rat. *Rev. méd. Liège, 5,* 669, 1950.

Bourlière F. et Gourevitch M. — Age et vitesse de réparation des plaies expérimentales chez le rat. *C.R. Soc. Biol., 144,* 377, 1950.

Bourlière F. et Gourevitch M. — Influence de l'âge sur la vitesse de croissance des incisives chez le rat. *C.R. Soc. Biol., 146,* 1047, 1952.

Bourlière et Petter, Rousseaux A. — L'homéothermie imparfaite de certains Prosimiens. *C.R. Soc. Biol., 147,* 1594, 1953.

Bourlière F. (1954). — The role of comparative physiology in studies of ageing,

in Ploblems of ageing. Trans. 15 th Conf (1953, *Josiah Macy Foundation*, p. 126.

Bourlière F., Joseph N.R., Molimard R. — Ageing of skin A. Adaptive responses in rat dermis in relation to age and Growth. *Gerontologia, 1.* 163-173, 1957.

Brincourt J. — Les insuffisances respiratoires des sujets âgés, *Hôpital, 602,* 252, 1951.

Brody S. — Biconergetics and growth, New-York, Rienhold, 1945.

Bugard P. — Essai de mesure de la résistance et de l'usure organique à l'aide d'une batterie de test. *Rev. Franç. Géront.*, 287-292, août 1959.

Cavalieri Ugo. — Traitement des infirmités résiduelles de l'apoplexie. *Rev. franç. Géront.* 427-429, octobre 1959.

Chesler A. et Himwich H.E. — Comparative studies of the rates of oxidation and glycolysis in the cerebral cortex and brain stem of the rat. *Amer. J. Physiol., 141,* 513, 1944.

Clément F. et Bourlière F. — Les aptitudes intellectuelles déclinent-elles avec l'âge ? *Rev. franç. Géront.*, 17-3, février 1958.

Conti G. — Sulle trasformazioni strutturali dei neroni dei gangli simpatici del cuore dell'nomo in rapporto all'eta. *Soc. ital. Biol. Sper., 22,* 603, 1946.

Coppo M., Bonati B. — Vitamine e senescenza. Geront. Suppl. XI, 160, 1956.

Crohn B. — Gastroenterologie diseases in the advanced decades of life. *J. Géront.* 3 suppl., 11, 1948.

Dailheu-Geoffroy P. — Le cœur sénile. *Vie méd., 32,* 65, 1951.

Davies D.T. et James T.G.I. — Achlorhydria and anemia in advancing years. Lancet, 889, 1930.

Davies J.E. — The effect of advancing age on the oxygen consumption of rats. *Amer. J. Physiol.*, 119, 28.

Delore P. — Sur les centenaires. *Rev. franç. Géront.*, 492-496, octobre 1959.

Delore P. — Sur le traitement de l'ictus cérébral d'origine vasculaire. *Rev. franç. Géront.*, 369-272, octobre 1959.

Demol O. — Les décalcifications osseuses chez le vieillard. *Rev. franç. Géront.*, décembre 1959.

Denys A., Lévy J. — Détermination de l'activité de la pseudocholinestérase en présence de cholinestérase spécifique. *C.R. Soc. Biol. 141,* 650, 1947.

Denys A., Lévy J. — Inhibiteurs de la cholinestérase spécifique et de la pseudocholinestérase. *C.R. Soc. Biol., 141,* 653, 1947.

Destrem H. — La pharmacologie de la vieillesse. *Concours méd.*, 2395, 1954.

Destrem H. — La prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la vieillesse. *Rev. franç. Géront.*, juillet- août 1957.

Divry P. — Considérations sur le vieillissement cérébral. *J. belge Neurol. Psych at., 47,* 65, 1947.

Dogliotti G. et Nizzi Nutti G. — Thyroïd and senescence; structural transformations of thyroïd in old age and their functional interpretation. *Endocrinology, 19,* 289, 1935.

Dreyfus J.C., Schapira G. et Bourlière F. — Modifications chimiques du muscle au cours de la sénescence chez le rat. *C.R. Soc. Biol., 148,* 1065, 1954.

Duguig J.B. — Emphysème en relation avec l'âge. *Rev. méd. Liège, 5.* 619, 1950.

Eisenstaedt J.S. — Urologic conditions in the aged. *Méd. Clin. N. Amer., 24,* 157, 1940.

FARBER E.M., HINES E.A., MONTGOMERRY H. et GRAIG W.M. — The arterioles of the skin in essential hypertension. *J. Invest. Derm., 9,* 285, 1947.

FAKESAS J.F., ALMAN R.W. et BESSMAN A.N. — Cerebral physiology of the aged. *Amer. J. med. Sc., 223,* 245, 1952.

FOWLER W.S. — Lung function studies : respiratory dead space in old age and in pulmonary emphysema. *J. Clin. Invest., 29,* 1439, 1950.

FUSI G. — Contributo alla conocenza della somaco senile. G. Geront., *1,* 311, 1953.

GAROUTEE B. AIRD. — Diffusion from brain slices « in vitro ». *J. Cell. Comp. Physiol., 48,* 167-180, 1956.

CELATO D. — Asse elettrico nell'eta senile. *Acta Geront. 2,* 10, 1952.

GILBERT-DREYFUS et ZARA M. — L'hypercorticisme chronique de l'adulte. *Sem. Hôp. Paris, 27,* 1375, 1951.

GRAILLY R. de et MARCHAL M. — Capacité vitale du vieillard. *J. Méd.* Bordeaux, *125,* 176, 1948.

GRAILLY R. (de) et H. DESTREM. — Physiologie générale, diététique et comportement de la vieillesse, 1953.

GRAILLY R. (de), LÉGER H. et DESTREM H. — Les aspects anatomo-cliniques et les données d'exploration du foie chez les vieillards. *Rev. Foie, 9,* 57, 1950.

GREPPI E. — Aptitude à la longévité. *Rev. franç. Géront.* mars-avril 1957.

GROEN J. — General physiology of aging IV. Congresso della Assoc. intern. di Gerontologia Merano, 153-156, 1957.

HAMBURGER C. — Normal urinary excretion of neutral 17-Ketosteroïds with special reference to age and sex variations. *Acta endocrin.,* 1, 19, 1948.

HAMBURGER J. et MATHE G. — Métabolisme de l'eau, Paris, Flammarion, 1952.

HAMILTON H.B. et HAMILTON J.B. — Ageing in apparently normal men. I Urinary titers of ketosteroïds and of aloha and bêta hydroxyketosteroïds. *J. Clin. Endocrin., 8,* 433, 1948.

HARMAN D. — Aging : a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Geront., 11,* 298-300, 1955.

HAZARD R. — Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie. 9e édition, Masson et Cie, Paris, 1950.

HELLER A. et SCHIPLEY R.A. — Endocrine studies in aging. *J. Clin. endocrin. 11,* 945, 1951.

HERBEUVAL R., CUNY G., TENETTE C. et M. — Le cœur du vieillard normal à propos de 100 observations. *Rev. franç. Géront.,* décembre 1953.

HERBEUVAL R. et coll. — Etude de la moelle osseuse chez le vieillard. *J. Géront., 6,* suppl., 103, 1951.

HERBEUVAL R., CUNY G. et MANCIAUX M. — Etude chez le vieillard des électrolytes K et Na et de la pression osmotique du plasma par le delta cryoscopique. *Presse méd., 62,* 1555, 1954.

HERMANN H. et CIER J.F. — Sur l'existence d'un état humoral apte à assurer la croissance chez le rat adulte et sénescent. *C.R. Acad. Sc., 239,* 312, 1954.

HOWELL et PIGGOT. — The appearence of the myocardium in old age. *Geriatrics, 5,* 90, 1950.

HOWELL T. — The pulse rate in old age. *J. Geront.,* 3, 272, 1948.

HRACHOVEC J. — Les aspects biochimiques du vieillissement. *Rev. franç. Géront.,* août 1958.

HUET J.A. — Le traitement des séquelles des accidents cérébraux d'origine vasculaire chez les personnes âgées. *Rev. franç. Géront.*, juillet-août 1957.

JAUSION H. et BERNARD P. — La peau sénile et les gérodermies de tous âges. *Rev. franç. Géront.*, nov.-décembre 1957.

KALLMANN F.J. — The genetic aspects of mental disorders in the aging. Comparative twin data on the involutional and senile periods of life. *J. Hered, 43*, 89.

KEYS A., FIDANZA F., SCARDI V. et BERGANI G. — The trend of serum-cholesterol levels with age. *Lancet, 2*, 209, 1952.

KLINE D.L. — A procedure for the study of factors which affect the nitrogen metabolism of isolated tissues : hormonal influences. *Endocrinology, 45*, 596-604, 1949.

KOWALEWSKI K., RUTMAN S. et CEBULA W. — Essai d'exploration fonctionnelle de la cortico-surrénale des sujets âgés par le test de Robinson et le dosage 17-cétostéroïdes urinaires. *Acta med.* Belgica, *4*, 532, 1949.

KRAG C.L. et KOUNTZ W.B. — Stability of body function in the aged; I. Effect of exposure of the body to cold. *J. Geront, 5*, 227.

LAGREU R. — Etude sur la pharmacologie de la caféine. Caféine et enzymes. *Thèse Phie.* Toulouse, 1952.

LAREBEYRETTE J. de. — Les syndromes métaboliques précurseurs des grands accidents vasculaires (de l'Hémogliase à l'Athérome). *Rev. franç. Géront.*, 131-138, avril 1958.

LEMATTE L., BOINOT G., KAHANE E., KAHANE M. — Dosage de la choline et de l'acétylcholine. Détermination de l'indice de décomposition de l'acétylcholine. *J. Pharm. Chim., 13*, 371, 1931.

LHERMITTE J. — Sénilité et système nerveux. *Schweiz. med. Wschr. 75*, 849, 1945.

LÉVY J. — Pharmacodynamie cellulaire. Contribution à l'étude du mode d'action des substances médicamenteuses. Variations de la respiration cellulaire de certains tissus sous l'influence de quelques substances médicamenteuses. *Bull. Soc. Chim. biol., 28*, 328, 1946.

LÉVY J. — Pharmacodynamie cellulaire. Respiration des cellules du cortex cérébral sous l'influence de la caféine, de l'ésérine, de l'éphédrine et de la phényl-isopropylamine. *Bull. Soc. Chim. biol., 28*, 338, 1946.

LICHTWITZ A. et CREPEAUX J. — Nouveaux traitements de la ménopause : l'implantation hormonale polystéroïde. *Sem. Hôp. Paris, 28*, 473, 1952.

MC CAY C.M., MAYNARD L.A., SPERLING G. et BARNES L.L. — Retarded growth; life span, ultimate body size and age changes in the albino rat after feeding diets restricted in calories. *J. Nutrit., 18*, 1, 1939.

MAGITOT A. — Physiologie oculaire clinique, Paris, Masson, 1946.

MEDAWAR P.B. — The definition and measurement of senescence (4-15 : Ciba Foundation Colloquia on aging 1955, vol. 1, 255 : J.A. Churchill, Litd London).

PARLIER R. et LICHTWITZ. — Le traitement hormonal de la sénescence. *Rev. franç. Géront.*, 149-154, avril 1958.

PIALLOUX J.G. — Présénescence. *Rev. franç. Géront.*, mai-juin 1957.

PINCUS G. — Measures of stress responsivity in younger and older men. *Psychosom. Méd., 12*, 225, 1950.

PINCUS G., ROMANOFF L. et CAROLO J. — The excretion of urinary steroïds by men and women at various ages. *J. Geront., 9*, 113, 1954.

PUECH A., COMBIER M. et PAGES. — Histo-pathologie de l'hypophyse sénile. *Montpellier Méd., 43*, 610, 1953.

PUECH A., COMBIER M. et PAGES A. — Cortico-surrénale sénile. *Montpellier Méd., 43*, 616, 1953.

Puech A., Combier C. et Pages A. — La cortico-surrénale sénile. *Montpellier Méd.*, *6*, 616.

Fuech A., Mages A. et Lamarque J.L. — Le morphogramme des gens âgés. *Rev. franç. Géront.* 7-12. 1959.

Racine M. — A propos de la sénescence du système cardio-artériel. *Rev. franç. Géront.*, novembre-décembre 1957.

Rafsky H.A. et Weingarten M. — A study of the gastric secretory response in the aged. *Gastroenterology*, *8*, 348, 1947.

Rechenberger J., Benndorf S. — Uber das Verhalten des Zitronensäurespieg in Sérum in den verschiedenen Lebensaltern. *Z. Altersforch.*, *10*, 49-53. 1956.

Reiner J.M. — The effects of age on the carbohydrate metabolism of tissue homogenates. *J. Geront.*, *2*, 315, 1947.

Renard G. et Offret G. — Les lésions rétiniennes séniles. *Sem. Hôp. Paris*, *17*, 537, 1941.

Rosenthal O., Bowie M.A. et Wogoner G. — Studies in the métabolism of articular cartilage. I. Respiration and glucolysis of cartilage in relation to age. *J. cell. comp. Physiol.*, *17*, 221.

Rosenthal O., Bowie M.A. et Wagoner G. — The dehydrogenasetic ability of bovine articular cartilage in relation to its age. *J. Cell. Comp. Physiol.*, *19*, 333.

Seyle H. — Thérapeutique. Stress et vieillesse, *Rev. franç. Géront.*, novembre-décembre 1957.

Shock N.W. — The acid-base balance of the blood of aged males. Fed. Proc., *6*, 200, 1947.

Vague J., Allignol J.M., Legre M. — Les facteurs endocriniens dans les désordres dégénératifs de l'appareil ostéo-articulaire dus à la sénescence. *Rev. franç. Géront.*, 535-692, décembre 1959.

Verzar F. — Adaptation in old age : compensatory hypertrophy of kidney and adrenal. International Association of Gerontology, Third Congress, *Symposia and Abstracts*, 263, 1954.

Verzar Mc Dougall E.J. — Learning and memory tests in young and old rats. *Ibidem*, 252, 1954.

Verzar F. et Fluckiger E. — Adaptation to low atmospheric pressure. *Ibidem*, 263.

Vincendeau J. — Réflexion sur la dyspepsie des vieillards. Essai d'une médication antigastralgique. *Rev. franç. Géront.*, 227-232, juin 1959.

Vincent D., Lagreu R. — Action comparée des sérums de diverses espèces sur l'acétylcholine et sur l'acide acétylsalicylique (Pseudocholinesterase et l'Aspirine-estérase). *C.R. Soc. Biol.*, *144*, 641, 1950.

Vincent D., Lagreu R. — Etude comparée de l'action inhibitrice de l'ésérine sur la cholinestérase et sur « l'aspirine-estérase ». *C.R. Soc. Biol.*, *144*, 643, 1950.

Vincent D., Lagreu R. — Etude de l'action de quelques produits phénoliques sur les cholinestérases. *Soc. Pharm. Toulouse*. Séance du 19 novembre 1950.

Warter J. et Metais P. — L'absorption intestinale chez les vieillards. *Arch. Biol. Méd.*, *221*, 954.

White P.D. — Senescence of the cardiovascular system. *J. Geront.*, 7, 444, 1952.

Zeman F. et Schwartz B. — The effect of arteriosclerosis on the dynamics of hypertension in the aged. *J. Geront.*, *3*, 40, 1948.

Vincent D., Prat J. (de). — Recherches préliminaires sur la cholinestérase du sérum dans les syndromes d'insuffisance hépatique. *C.R. Soc. Biol.*, *136*, 821, 1942.

Table des Matières

PREAMBULE 13

PLAN 15

Première Partie

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DU
(DIETHYL-AMMONIO-ETHOXY-CARBONYL) 3 PYRIDINE

CHAPITRE PREMIER. — FORMULE DÉVELOPPÉE ET CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES 21
Formule 21
Caractères physico-chimiques 21

CHAPITRE II. — DOSAGE DU CITRATE DE (DIETHYL-AMMONIO-ETHOXY-CARBONYL) 3 PYRIDINE 23
Dosage du Citrate 23
Dosage de la base 26

Deuxième Partie

ETUDE TOXICOLOGIQUE

Préambule 31

CHAPITRE PREMIER. — ETUDE DE LA TOXICITÉ AIGUE 33
Technique employée 33
Détermination des doses toxiques 34
Symptomatologie 37
Conclusions 38

CHAPITRE II. — TOXICITÉ CHRONIQUE. 41
Technique 41
Résultats 41
Conclusions 42

Chapitre III. — Etude de la tolérance 43

Tolérance du Rat 43
Tolérance du Cobaye 43
Tolérance du Lapin 44
Tolérance du Chien 44

Conclusions générales de l'Etude toxicologique 48

Troisième Partie

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

Préambule 51

Chapitre premier. — Recherches effectuées sur organes isolés 53
Préambule 53
Milieux de survie 54
Préparation des milieux d'essais 54
Effet sur le ventricule isolé du cœur d'Helix Aspersa.... 55
Effet sur le cœur isolé de Grenouille 57
Action du « 53-11 C » sur l'appareil cardio-vasculaire... 59
Action du « 53-11 C » sur le duodénum isolé de Rat.... 76
Effet du « 53-11 C » sur l'utérus isolé de Cobaye et de Rate 88

Conclusions générales des essais sur organes isolés..... 92

Chapitre II. — Mesure de l'activité anesthésique locale.... 93

Principe 93
Anesthésie terminale 93
Anesthésie de conduction 94
Conclusions générales 94

Chapitre III. — Etude de l'action anti-histaminique 95

Etude de l'action anti-histaminique sur le duodénum du rat et sur l'utérus isolé de cobaye 95
Evaluation du pouvoir anti-toxique à l'égard de l'histamine chez le cobaye 95

Conclusions 96

Chapitre IV. — Examens hématologiques 97

Principe 97
Technique 97
Résultats 98

Conclusions 98

Chapitre V. — Etude de l'excrétion urinaire du « 53-11 C ». 101

Principe 101
Technique 101
Dosage de l'excrétion nicotinique urinaire 102
Résultats obtenus 102

Conclusions 102

Chapitre VI. — Test de croissance chez le rat 102

Principe 107
Technique 107
Résultats 108

Conclusions 108

Chapitre VII. — Test d'adaptation a la température (*ou test de thermo-régulation*) 109

Principe 109
Protocole d'expérience 109
Résultats 109

Conclusions. 110

Chapitre VIII. — Etude de l'activité du « 53-11 C » sur les cholinestérases 111
Principe 111
Description de la technique utilisée 112
Résultats expérimentaux 114
Conclusions 117

Chapitre IX. — Action du « 53-11 C » sur la consommation d'oxygène par les tissus 119
Principe 119
Description de la technique employée 120
Mesure de la respiration cellulaire 120
Résultats expérimentaux 121

Conclusions 122

Chapitre X. — Etude de l'action du « 53-11 C » sur l'excrétion des 17 cétostéroïdes 125

Principe 125
Protocole expérimental 125
Dosage 125
Résultats expérimentaux 125

Conclusions 127

Quatrième Partie

ESSAIS CLINIQUES

Chapitre premier. — Généralités 133

Présentation du produit 133
Conduite du traitement 133
Protocole clinique 133
Résultats 134

Chapitre II. — Résultats des essais du « 53-11 C » sur les sujets hospitalisés 137
Groupes manuels à prédominance urbaine 139
Groupes manuels à prédominance rurale 151

Chapitre III. — Résultats des essais du « 53-11 C » sur les sujets non hospitalisés 161

CONCLUSIONS GENERALES 175

BIBLIOGRAPHIE 177